

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1964

THÈSE

N° 726

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jean-Pierre BOUCHON**

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 décembre 1934, à Paris-18

---

*Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 1964*

---

RÉVISION ANALYTIQUE ET CRITIQUE  
DE SOIXANTE CAS  
DE SYNDROMES HYPERLIPÉMIQUES

---

Président : M. DECOURT, Professeur

---

I M P R I M E R I E  
R. FOULON & C<sup>ie</sup>  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
PARIS — 1964



# FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BOUCHON

Prénom : JEAN-PIERRE

Date de soutenance : 22 juin 1964

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BOUCHON (JEAN-PIERRE) —  
Révision analytique et critique  
de 60 cas de syndromes hyper-  
lipémiques. — Paris, Imp. R.  
Foulon et Cie, 1964, in-8°,  
220 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,  
1964, N° .....).

BOUCHON (JEAN-PIERRE) —  
Révision analytique et critique  
de 60 cas de syndromes hyper-  
lipémiques. — Paris, Imp. R.  
Foulon et Cie, 1964, in-8°,  
220 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,  
1964, N° .....).

BOUCHON (JEAN-PIERRE) —  
Révision analytique et critique  
de 60 cas de syndromes hyper-  
lipémiques. — Paris, Imp. R.  
Foulon et Cie, 1964, in-8°,  
220 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,  
1964, N° .....).

BOUCHON (JEAN-PIERRE) —  
Révision analytique et critique  
de 60 cas de syndromes hyper-  
lipémiques. — Paris, Imp. R.  
Foulon et Cie, 1964, in-8°,  
220 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,  
1964, N° .....).



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552208\\_0065](https://archive.org/details/IA41552208_0065)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jean-Pierre BOUCHON**

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 décembre 1934, à Paris-18

---

*Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 1964*

---

RÉVISION ANALYTIQUE ET CRITIQUE  
DE SOIXANTE CAS  
DE SYNDROMES HYPERLIPÉMIQUES

---

Président : M. DECOURT, Professeur

---

I M P R I M E R I E  
R. FOULON & C<sup>ie</sup>  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
PARIS — 1964

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIE (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHTER (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.)

DOYEN : Gaston CORDIER,

1<sup>er</sup> ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2<sup>e</sup> ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

### I. — PROFESSEURS

#### 1<sup>o</sup> CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

##### a) PROFESSEURS TITULAIRES :

|                                                                  | MM.           |
|------------------------------------------------------------------|---------------|
| Anatomie . . . . .                                               | DELMAS (A.)   |
| Anatomie pathologique . . . . .                                  | DELARUE (J.)  |
| Anesthésiologie . . . . .                                        | BAUMANN (J.)  |
| Biochimie médicale . . . . .                                     | JAYLE (M.-F.) |
| Biologie appl. à l'Education<br>physique et aux sports . . . . . | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale . . . . .                                      | FAUVERT (R.)  |
| Biophysique médicale . . . . .                                   | BUGNARD (L.)  |
|                                                                  | DOGNON (A.)   |
|                                                                  | DJOURNO (A.)  |
| Cancérologie méd. et soc. . . . .                                | BERNARD (J.)  |
| Chimie pathologique . . . . .                                    | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie . . . . .                                            | TUCHMANN (H.) |
| Histoire de la médecine et<br>de la chirurgie . . . . .          | JOANNON (P.)  |
| Histologie . . . . .                                             | GIROUD (A.)   |
| Hygiène et méd. préven. . . . .                                  | BOYER (J.)    |
| Médecine du Travail . . . . .                                    | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale . . . . .                                        | DEROBERT (L.) |

|                                                                | MM.             |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|
| Microbiologie (Bactériol.<br>et virologie) . . . . .           | FASQUELLE (R.)  |
| Parasitologie . . . . .                                        | BRUMPT (L.-C.)  |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                              | LAURENCE (G.)   |
| Pathologie exotique . . . . .                                  | N...            |
| Pathol. expér. et comparée . . . . .                           | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale . . . . .                                  | LAROCHE (Cl.)   |
|                                                                | BRICAIRE (H.)   |
| Pathologie respiratoire . . . . .                              | TURIAF (J.)     |
| Pathol. et thérap. générales . . . . .                         | DEPARIS (M.)    |
| Pharmacologie . . . . .                                        | CHEYMOL (J.)    |
| Physiologie . . . . .                                          | BARGETON (D.)   |
|                                                                | PARROT (J.)     |
| Physiol. et pathol. obstét. . . . .                            | LEPAGE (F.)     |
| Radiologie médicale . . . . .                                  | DESGREZ (H.)    |
| Technique chirurgicale et<br>Chirurgie expérimentale . . . . . | CAUCHOIX (J.)   |
| Thérapeutique . . . . .                                        | CONTE (M.)      |
| Thérapeutique appliquée . . . . .                              | LAMOTTE (M.)    |

##### b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

|                                    |                 |
|------------------------------------|-----------------|
| Anatomie anthropologique . . . . . | OLIVIER (G.)    |
| Biochimie médicale . . . . .       | DESGREZ (P.)    |
|                                    | POLONOVSKI (J.) |
| Biologie médicale . . . . .        | BOURLIÈRE (F.)  |
| Pharmacologie . . . . .            | LÉVY (Mlle J.)  |

|                               |                  |
|-------------------------------|------------------|
| Physiologie . . . . .         | DEJOURS (P.)     |
| Physique médicale . . . . .   | KELLERSHOHN (L.) |
|                               | GOUGEROT (L.)    |
| Radiologie médicale . . . . . | FISCHGOLD (H.)   |

#### 2<sup>o</sup> CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

##### a) PROFESSEURS TITULAIRES :

###### *Cliniques :*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| — carcinologique chirurg.<br>(Necker) . . . . .                                                                                                                                                                                                                                              | REDON (H.)           |
| — cardiol. (Broussais) . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                             | SOULIÉ (P.)          |
| — chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) ; -<br><i>Cochin</i> : LEGER (L.) ; - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) ;<br>- <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) ; - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET<br>(J.) ; - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) ; - <i>Tenon</i> :<br>OLIVIER (Cl.) . . . . . |                      |
| — chirur. infant. et orthop.<br>(Enfants-Malades) . . . . .                                                                                                                                                                                                                                  | FÈVRE (M.)           |
| — chirurg. orthopéd. et<br>traumatol. (Cochin) . . . . .                                                                                                                                                                                                                                     | MERLE D'AUBIGNÉ (R.) |
| — chirurgie cardio-vascul.<br>(Broussais) . . . . .                                                                                                                                                                                                                                          | DUBOST (Ch.)         |
| — chirurg. pleuro-pulmon.<br>(Laënnec) . . . . .                                                                                                                                                                                                                                             | MATHEY (J.)          |
| — endocrinologique (Pitié) . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                         | DECOURT (J.)         |

###### *Cliniques :*

|                                                               |                |
|---------------------------------------------------------------|----------------|
| — Génétique médicale (En-<br>fants-Malades) . . . . .         | LAMY (M.)      |
| — gynécologique (Broca) . . . . .                             | HUGUIER (J.)   |
| — maladies cutanées et<br>syphilit. (Saint-Louis) . . . . .   | DEGOS (R.)     |
| — maladies des Enfants<br>(Enfants-Malades) . . . . .         | TURPIN (R.)    |
| — maladies infectieuses<br>(Claude-Bernard) . . . . .         | MOLLARET (P.)  |
| — maladies mentales et de<br>l'encéphale (Ste-Anne) . . . . . | DELAY (J.)     |
| — malad. metab. (Necker) . . . . .                            | HAMBURGER (J.) |
| — maladies du sang<br>(Broussais) . . . . .                   | MARCHAL (G.)   |
| — maladies du système<br>nerveux (Salpêtrière) . . . . .      | CASTAIGNE (P.) |

| <i>iniques :</i>                                                                                                                                                                                                                                         | MM.                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| médicales : <i>Broussais</i> : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - <i>Cochin</i> : BROUET (G.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.); - <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE); - <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.). |                      |
| d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..                                                                                                                                                                                                              | DEBRAY (Ch.)         |
| médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..                                                                                                                                                                                             | MARIE (J.)           |
| médicale propédeutique (Broussais) ..                                                                                                                                                                                                                    | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) : ..                                                                                                                                                                        | DEROT (M.)           |
| neuro-chirurgie (Pitié) ..                                                                                                                                                                                                                               | DAVID (M.)           |
| neurolog. (Salpêtrière) ..                                                                                                                                                                                                                               | GARCIN (R.)          |
| obstétricales : <i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.); - <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).                                                                                                                                                               |                      |
| obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..                                                                                                                                                                                                                 | VARANGOT (J.)        |
| ophtalmol. (Hôtel-Dieu) ..                                                                                                                                                                                                                               | RENARD (G.)          |
| » (Cochin) ..                                                                                                                                                                                                                                            | OFFRET (G.)          |
| oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..                                                                                                                                                                                                               | AUBRY (M.)           |

| <i>Cliniques :</i>                                               | MM.             |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|
| — pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) ..           | N...            |
| — pneumo-phtisiologie (Laennec) ..                               | BERNARD (E.)    |
| — neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..                   | MICHAUX (L.)    |
| — rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..                   | COSTE (F.)      |
| — stomato. (Salpêtrière) ..                                      | DECHAUME (M.)   |
| — thérapeutique chirurg. (Vaugirard) ..                          | ROUX (M.)       |
| — thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..                      | LEMAIRE (A.)    |
| — toxicologique ..                                               | GAULTIER (M.)   |
| — urologique (Cochin) ..                                         | ABOULKER (P.)   |
| — chirurg. orthopédique et traumatologique ..                    | PADOVANI (P.)   |
| Séméiologie médicale ..                                          | DOMART (A.)     |
| Séméiologie et clinique chirurgicales ..                         | POILLEUX (F.)   |
| Séméiologie traumatique et orthopédique ..                       | JUDET (R.)      |
| Clinique urolog. (Necker) ..                                     | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la 1 <sup>re</sup> enfance (Trousseau) .. | N...            |

## b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

|                            |               |
|----------------------------|---------------|
| hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.) |
| maladies infectieuses ..   | BASTIN (R.)   |
| Oto-Rhino-Laryngologie ..  | MADURO (R.)   |
| Pneumo-Phtisiologie ..     | KREIS (B.)    |

|                                                                                                                            |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.). |               |
| Rhumatologie ..                                                                                                            | DELBARRE (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

|                                                                                                                                                                                                                      |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| anatomie : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).                                                                                                                                                 |  |
| anatomie pathologique : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) <i>pr. s. ch.</i> MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUGOU (Ch.), <i>pr. s. ch.</i> ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).                                   |  |
| anesthésiologie : Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).                                                                                                                                                       |  |
| bactériologie : MM. BARBIER (P.); <i>pr. s. ch.</i> ; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).                                                                                                      |  |
| biochimie médicale : MM. BAULIEU (Et.), <i>m. conf.</i> ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), <i>pr. s. ch.</i> ; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.). |  |
| biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).                                                                                                                                              |  |
| biologie médicale : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), <i>pr. s. ch.</i>                                                                                                                              |  |
| carcinologie : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).                                                                                                                                             |  |
| cardiologie : M. HATT (P.-Y.).                                                                                                                                                                                       |  |
| dermato-Syphiligraphie : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).                                                                                                                                |  |
| électro-Radiologie : MM. HEITZ (F.), <i>m. conf.</i> ; LEDOUX-LEBARD (G.).                                                                                                                                           |  |
| embryologie : M. ROUX (Ch.).                                                                                                                                                                                         |  |

|                                                                                                                                                                                              |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Hématologie : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).                                                                                                             |  |
| Histologie : MM. COUJARD (R.), <i>p. s. ch.</i> ; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).                                                                                          |  |
| Hydrologie : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).                                                                                                                                                 |  |
| Hygiène : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).                                                                                                       |  |
| Maladies infectieuses : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).                                                                                                                            |  |
| Maladies métaboliques : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHET (G.); SEBAOUN (J.).                                                                                                          |  |
| Médecine légale : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).                                                                                                          |  |
| Médecine du Travail : M. ALBAHARY (C.).                                                                                                                                                      |  |
| Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).                                                                                                                                                        |  |
| Neuro-Psychiatrie : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBOLLETT (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).                                           |  |
| Obstétrique : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M <sup>me</sup> C.); THOYER-ROZAT (J.). |  |
| Ophtalmologie : M <sup>mes</sup> AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAU (H.).                                                                                      |  |
| Orthopédie : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).                                                                                                           |  |
| Oto-Rhino-Laryngologie : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).                                                                                                                        |  |

*Parasitologie* : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

*Pathologie chirurgicale* : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

*Pathologie exotique* : M. SCHNEIDER (J.)

*Pathologie expérimentale* : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÆPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

*Pathologie médicale* : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

*Pédiatrie-Puériculture* : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

*Pharmacologie* : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

*Physiologie* : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.);

*Physique médicale* : MM.CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

*Pneumo-phthisiologie* : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

*Psychiatrie infantile* : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

*Radiologie médicale* : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

*Rhumatologie* : M. MASSIAS (P.).

*Stomatologie* : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

*Thérapeutique* : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

*Urologie* : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

#### A TITRE PERMANENT

*Anatomie* : M. DEBEYRE (J.).

*Clinique chirurgicale* : M. VERNE (J.-M.).

*Clin. médic.* : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

*Clinique obstétricale* : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

*Clinique ophtalmologique* : M. DESVIGNES (P.).

*Clinique pédiatrique et puéri.* : M. LAPLANE (R.).

*Clinique psychiatrique* : M. BARUK (H.).

*Clinique urologique* : M. KUSS (R.).

### IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

*Bactériologie* : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

*Pathologie chirurgicale* : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

### V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)  
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).  
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES DECOURT

Professeur d'Endocrinologie  
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur  
d'accepter la présidence de cette thèse.  
Qu'il en soit ici remercié.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-L. DE GENNES

Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu nous donner ce sujet de thèse. Ces malades et ce travail sont les siens. Depuis des années, il contribue à la connaissance des troubles du métabolisme lipidique.*

*Qu'il trouve ici tous nos remerciements pour l'enseignement qu'il nous a prodigué, dans une ambiance si amicale.*

A MADEMOISELLE J. TRUFFERT

Docteur ès Sciences

ET A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LAUDAT

*Que serait cette thèse sans les chimistes ?*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GARCIN

*Le voir examiner un malade représente  
quelque chose d'inoubliable et d'inacces-  
sible.*

*Je lui dois un semestre d'internat unique.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. BROUET

*Il nous a fait découvrir la pneumologie.  
Qu'il soit ici remercié du merveilleux  
enseignement qu'il nous a donné.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PERRAULT

*La chance de ses internes, c'est de bénéficier de ses conceptions originales sur le malade, la maladie et la thérapeutique, et d'être critiqués par un homme curieux de tout et rapide à découvrir le défaut de cuirasse des gens et des théories.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. VIGNALOU

*Il y a des Patrons et des Services qui font que la médecine générale est bien la plus belle des disciplines.*

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-B. BOUVIER

*Les six mois trop courts passés avec lui  
dans son service ont été un des meilleurs  
moments de notre internat.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. BERTHAUX

*En témoignage d'admiration profonde.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. LAPRESLE

*En témoignage de reconnaissance et d'ad-  
miration.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. RONDOT

Médecin des Hôpitaux

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

C. BARRE - H. BECK - M. FARDEAU

F. LIOT - L. MEEUS-BITH - J.-P. MICHARD

Assistants des Hôpitaux

## A MES AMIS

*En souvenir de tous les moments agréables où nous n'avons pas toujours songé à ménager notre cholestérol et nos triglycérides.*

## ABREVIATIONS

|                                    |                                                            |                       |                                                                                                                              |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C.T. :                             | Cholestérol total en gramme par litre.                     | B.S.P. :              | Epreuve à la brome-sulfone-phtaléine (en % de la dose injectée restant à la 15 <sup>e</sup> et à la 45 <sup>e</sup> minute). |
| C.E. :                             | Cholestérol estérifié.                                     |                       |                                                                                                                              |
| L.T. :                             | Lipides totaux en gramme par litre.                        | P.B. ou P.B.F. }      | Ponction-biopsie hépatique.                                                                                                  |
| T.Gl. :                            | Triglycérides en gramme par litre.                         | T <sub>x</sub> . P. : | Taux de prothrombine.                                                                                                        |
| U.F.A. }<br>F.F.A. }<br>N.E.F.A. } | Acides gras non estérifiés en milliéquivalents par litre.  | B.H. :                | Bilan hépatique.                                                                                                             |
| Ph.L. :                            | Phospholipides en gramme par litre.                        | Gl. :                 | Glycémie.                                                                                                                    |
| K. :                               | Kunkel-phénol en unités Verne.                             | H.G.P. :              | Hyperglycémie provoquée par voie buccale.                                                                                    |
| D.O.                               | Densité optique en unités internationales $\times 1.000$ . | F.O. :                | Examen du fond d'œil.                                                                                                        |
| N.F.S. :                           | Numération-formule sanguine.                               | T.A. :                | Tension artérielle.                                                                                                          |
| Hb. :                              | Hémoglobine.                                               | U.I.V. :              | Urographie intra-veineuse.                                                                                                   |
| V.G. :                             | Valeur globulaire.                                         | b.s. :                | En bonne santé.                                                                                                              |
| V.S. :                             | Vitesse de sédimentation.                                  | b.p. :                | Bien portant.                                                                                                                |
| R.P. :                             | Radio thoracique.                                          | i.v. :                | Voie intra-veineuse.                                                                                                         |
| E.C.G. :                           | Electrocardiogramme.                                       |                       |                                                                                                                              |
| E.E.G. :                           | Electroencéphalogramme.                                    |                       |                                                                                                                              |

### *Etude familiale :*

|          |                        |
|----------|------------------------|
| G.P.P. : | Grand-père paternel.   |
| G.P.M. : | Grand-père maternel.   |
| G.M.P. : | Grand-mère paternelle. |
| G.M.M. : | Grand-mère maternelle. |

*Sauf indication spéciale, tous les dosages sont évalués « par litre ».*

## INTRODUCTION

---

De longue date, on connaissait des maladies bien définies où l'on pouvait rencontrer une élévation anormale à jeun des lipides totaux du sérum.

Mais en 1932, BURGER et GRUTZ décrivirent le premier cas d'une maladie hyperlipémique survenant en l'absence de tout autre contexte morbide et ayant une symptomatologie bien particulière : xanthomes éruptifs, hépato-splénomégalie, lipémie rétinienne, régression des symptômes (d'ailleurs incomplète dans ce cas), sous l'influence d'un régime dépourvu de graisses.

Depuis, les observations se sont multipliées et la symptomatologie s'est enrichie d'un certain nombre de caractères nouveaux :

- OPITZ, en 1935, décrit la kératite hyperlipémique et nota l'importance des crises douloureuses abdominales.
- SHORE et SCHRIRE, en 1947, décrivirent le premier cas survenant chez un adulte.
- Dans l'intervalle, HOLT avait insisté sur le caractère familial de l'affection qui fut retrouvé ensuite dans plusieurs observations privilégiées. D'où le nom d'hyperlipémie idiopathique familiale qui fut donné à la maladie.

A partir de la seconde édition, en 1950, du merveilleux livre de THANHAUSER, les cas publiés sont devenus très nombreux :

- Le beau travail de GADRAT, en 1958, homologuait 49 observations.
- Celui de CHRISTENSEN, peu de temps après, fait état de 126 observations.
- Actuellement, il ne se passe pas de mois sans que des publications soient consacrées aux problèmes posés par les hyperlipémies à l'occasion de nouvelles observations.

En réalité, à vouloir conserver la distinction entre les hyperlipémies symptomatiques, secondaires à des maladies parfois très différentes et l'hyperlipémie idiopathique ou essentielle, cliniquement (et génétiquement ?) définie, on risque fort de ne pouvoir interpréter valablement les phénomènes, car on s'aperçoit très vite qu'il existe des hyperlipémies très importantes sans aucun des signes cliniques classiques, sans transmission génétique reconnue et qui surviennent isolément. Trop souvent, ces hyperlipémies sont appelées essentielles. Aucune preuve n'existe que ce soient des maladies « par essence ». Sans cause n'a jamais voulu dire essentiel. Pourquoi pas « a frigore » ? Inversement, il arrive que l'on rencontre des hyperlipémies qui semblent bien secondaires (à une pancréatite par exemple), mais on découvre l'anomalie biologique chez un frère ou une sœur apparemment bien portant.

À dire vrai, la seule définition valable pour aborder les hyperlipémies est la définition biologique : « On appelle hyperlipémie (ou mieux hypertriglycéridémie) une variété d'hyperlipidémie, caractérisée par l'élévation anormale, à jeun, prédominante, voire exclusive des triglycérides du sérum. » À partir de cela, il faut sans parti pris examiner le matériel clinique correspondant et essayer d'en tirer des conclusions.

C'est ce que nous allons tenter à l'occasion de la revue de 60 hyperlipémiques vus par le Docteur J.-L. DE GENNES à sa consultation des maladies métaboliques en l'espace de quatre années.

---

## MATERIEL

---

Cette étude porte sur 60 malades. Nous devons tout de suite remercier tous ceux (médecins, chirurgiens, spécialistes, praticiens) qui nous ont adressé ces malades et ont permis l'utilisation de ces observations dans ce travail d'ensemble. Leurs noms sont cités au début de chaque observation.

### I. — SEXE

Il y a 51 hommes et 9 femmes et on remarque d'emblée cette énorme disparité déjà notée par de nombreux auteurs.

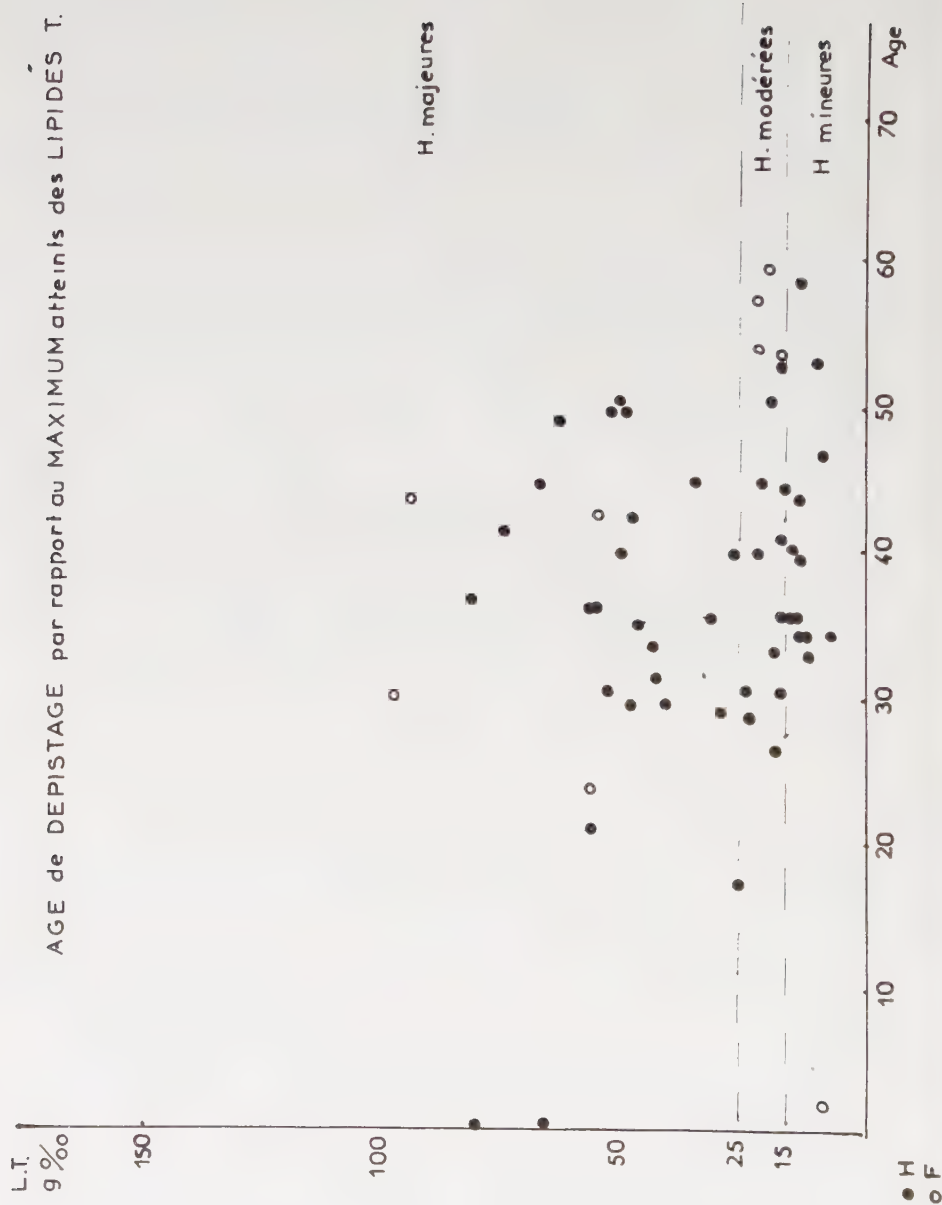
### II. — AGE

Nous avons tenu compte de l'âge auquel a été notée pour la première fois l'anomalie biologique. Le tableau suivant (*Tableau I*) montre la répartition selon l'âge, le sexe et le maximum atteint par les lipides totaux (maximum contrôlé).

On s'aperçoit très bien par ce tableau de deux points particuliers :

- a) La quasi-totalité des hyperlipémies se situe entre 30 et 60 ans, avec un maximum vers 40 ans (moyenne exacte : 37,9 pour 60 cas ; et moyenne si on excepte les 3 cas en bas âge : 39,2 ans sur 57 cas).
- b) Il existe un hiatus très net entre les hyperlipémies découvertes dans les premières années de la vie, et singulièrement les deux premières, et celles découvertes à l'âge adulte. Aucun cas entre 3 et 17 ans. Quatre cas seulement de 17 à 29 ans.

TABEAU I



Et pourtant, corollaire de ces remarques, notre recrutement pédiatrique est très loin d'être négligeable, puisque le Docteur DE GENNES est appelé pratiquement toujours dans les études biologiques des hyperlipémies découvertes à l'Hôpital des Enfants-Malades.

### III. — CLASSIFICATION PREALABLE

Les 60 malades ont été préalablement classés en trois grandes catégories pour 56 d'entre eux et en deux catégories très particulières pour les 4 restants. Nous reconnaissons l'arbitraire d'un tel procédé, mais il a l'avantage de permettre l'étude relativement facile des anomalies cliniques et évolutives suivant l'importance du chiffre maximum atteint par les lipides totaux.

#### • PREMIERE CATEGORIE

Les hyperlipémies que nous qualifieront de *mineures*, dans lesquelles les L.T. n'ont jamais été trouvés à plus de 15 g par litre. Cette catégorie comprend 13 hommes.

#### • DEUXIEME CATEGORIE

Les hyperlipémies supérieures à 15 g par litre, inférieures ou égales à 25 g par litre. Cette catégorie un peu plus fournie comporte 12 hommes et 3 femmes. Nous l'avons appelée *hyperlipémie modérée*.

#### • TROISIEME CATEGORIE

C'est la plus importante quant au nombre des malades. C'est celle des *hyperlipémies majeures*, supérieures à 25 g par litre de L.T. (et d'ailleurs aucune ne s'avère inférieure à 30 g). Elle comporte 24 hommes et 4 femmes.

#### • QUATRIEME CATEGORIE

C'est celle des *xanthomatoses tubéreuses* qui nous paraît représenter quelque chose de très particulier. Elle comprend 2 hommes et 1 femme.

#### • CINQUIEME CATEGORIE

Elle ne comprend qu'une seule observation : celle d'un *xanthome juvénile* si l'on utilise le terme créé par THANHAUSER.

Nous reconnaissons encore une fois le caractère arbitraire d'une telle classification qui a été d'abord pour nous une simplification du travail.

On remarquera d'ailleurs, en étudiant plus loin ces observations :

- a) Que dans les observations n<sup>os</sup> 1, 3 et 6 classées H. mineures et les observations 16 et 19 classées H. modérées, il y a eu dans l'évolution précédant notre examen, des dosages de *C.T. seul* à des chiffres (respectivement 6 ; 5,20 ; 5,25 ; 10,8 ; 6) qui laissent penser qu'il s'agit plutôt d'hyperlipémies majeures en rémission incomplète.
- b) Que, d'autre part, 2 observations sont discutables, reconnaissons-le :
  - l'observation n<sup>o</sup> 2 où les anomalies sont vraiment très discrètes ;
  - l'observation n<sup>o</sup> 14 qui peut être une hypercholestérolémie essentielle.

#### IV. — RECRUTEMENT

Il est très polymorphe :

- pédiatrique ;
- cardiologique ;
- neurologique ;
- dermatologique ;
- chirurgical...

... dans quelques cas. Le plus souvent, les malades nous sont adressés par des médecins ou des services s'occupant de médecine interne.

---

## METHODES

---

Elles seront précisées au diagnostic biologique de l'affection. Mais on peut déjà dire que les dosages ont été faits à jeun, après environ seize heures de jeûne et que :

- les L.T. ont été dosées par la méthode de Bragdon ;
- les T.Gl. par celle de Silversmith, modifiée par Borgstrom ;
- le C.T. par celle de Grigault (extraction par le chloroforme-éthanol) ;
- Les N.E.F.A. par celle de Dole.

D'autre part, nous considérons comme anormaux des chiffres de :

- L.T. supérieurs à 7,5 g pour mille ;
- C.T. supérieurs à 2,60 g pour mille ;
- T.Gl. supérieurs à 2 g pour mille.

Pour beaucoup, ce chiffre de 2 g‰ de T.Gl. paraîtra élevé. Il nous est imposé par la technique elle-même qui est en fait un dosage du glycérol, une technique de routine, donnant environ 20 % d'erreurs en plus par dosage du glycérol contenu par exemple dans les phospholipides.

---

## RESUME DES OBSERVATIONS

---

### OBSERVATION N° 1

*Bah... Marcel, 47 ans, employé de banque*

*H. mineure — Angor d'effort*

Depuis l'enfance, de temps en temps, crises douloureuses et gastriques, post-prandiales avec vomissements. Arrêtées pendant la guerre et la captivité (rôle du régime ?), elles ont repris en 1947 au rythme de 3 à 4 par an. Elles semblent nettement favorisées par les repas gras et alcoolisés.

— B.W. + en 1952 : traitement. Depuis, sérologie négative.

— Depuis 1952, somnolence post-prandiale.

— En 1958, apparition :

— de céphalées postérieures, quasi quotidiennes avec sensation vertigineuse ;

— de douleurs thoraciques antérieures, nettement à droite, aux efforts soutenus.

— En 1958, une perte de connaissance de 10 minutes avec secousses rythmiques du bras droit, qui aurait été précédée de céphalées et d'une surdité transitoire. Aucun signe de comitialité clinique ou électrique à l'époque.

— En 1958 :

C.T. : 6 g %

Sérum lactescent, puis C.T. : 2,75

Mis à un régime pauvre en graisse et aux anticoagulants, car ischémie électrique, en réalité très discrète.

Par ailleurs, glycémie normale, vésicule normale.

— Revu en 1962 :

Toujours angor d'effort (après les repas).

Sclérose vasculaire au F.O.

Dosages : C.T. : 3,04

L.T. : 8,12

Hyperglycémie normale.

— Suivi régulièrement depuis.

Maxima en novembre 1962 :

C.T. : 3,10 \*

L.T. : 9

D.O. : 85

---

(\*) Bien entendu, dans toutes les observations, les dosages de C.T., L.T., etc... ainsi indiqués, ont été faits sur le même échantillon sanguin.

Minima (sous sulfate de protamine) :

C.T. : 2,40

L.T. : 6,50

— Le 5 février 1964, sous régime pauvre en graisses :

D.O. : 80

C.T. : 2,50

L.T. : 8,6

T.Gl. : 3,79

K. : 36

U.F.A. : 0,61

*Etude familiale :*

— Père : décédé à 64 ans. Diabète.

— Mère : décédée à 72 ans. Hémorragie cérébrale.  
Angor depuis plusieurs années.

— Fratrie :

1 F. 52 ans. Angor à 50 ans. C.T. : 2,60.

1 S. décédée 56 ans. H.T.A. ; hémorragie cérébrale.

1 F. 62 ans. Diabétique. C.T. normal.

1 S. 64 ans. Diabétique. C.T. : 2 g.

— 2 fils 23 et 22 ans. C.T. inférieur à 2 g.

## OBSERVATION N° 2

*Dav... Moïse*, né le 3 janvier 1928, employé de bureau

(Malade du Dr R. LÉVY — Service du Pr F. SIGUIER)

### *H. mineure — Infarctus du myocarde*

— Infarctus du myocarde en mai 1960. Précédé pendant deux mois d'angor d'effort. Sans faire de dosages, on restreint les graisses sans les supprimer totalement.

— Vu par nous en décembre 1963.

Obésité nette.

Angor d'effort (sous anticoagulants).

T.A. : 17-12.

M.B. : — 10 %.

Dosages : D.O. : 80

L.T. : 6,30

C.T. : 2,50

K. : 80

T.Gl. : 2,74

— Mis au régime hypocalorique, hypolipidique (< 15 g).

— En janvier 1964 :

D.O. : 80  
L.T. : 6,59  
C.T. : 2,30  
K. : 20  
T.Gl. : 1,97

*Etude familiale :*

Rien de notable.

Personne n'a été contrôlé.

### OBSERVATION N° 3

Des... Louis, né le 12 mai 1909, employé à la préfecture

(Malade du Dr THIBAUT, Service du Pr BARIÉTY)

#### *H. mineure — Infarctus du myocarde*

— Vu en février 1962, un mois et demi après un infarctus du myocarde postéro-diaphragmatique.

— Hypercholestérolémie connue depuis 1957 à la suite d'un épisode de céphalées occipitales et d'asthénie. Plusieurs dosages, certains normaux. Le premier dosage était à 2,65.

En octobre 1961, C.T. : 3,20. Traité alors par le M.E.R. 29.

Au bout de deux mois, C.T. : 3,65, et infarctus deux jours après ce dosage.

— A fait, à dix ans d'intervalle, deux crises de colique néphrétique.

— En 1962 :

— Pas de xanthomes.

— Obésité.

— T.A. : 15-11.

— D.O. : 90

L.T. : 10

C.T. : 3,20

K. : 75

— Revu en février 1964.

— C.T. : 5,25 en ville.

— A évacué un calcul gauche (nature ?).

— T.A. : 13-8.

— Depuis l'infarctus, a réduit un peu l'apport en graisses, mais a pris 5 kg.

D.O. : 85

C.T. : 3,80

L.T. : 10,53

K. : 44

T.Gl. : 4,43

U.F.A. : 0,91

*Etude familiale :*

- Père et mère décédés.
- 1 F., 56 ans, avec qui il est brouillé.
- 1 fils, 20 ans, b. p.
  - L.T. : 6,70
  - C.T. : 2,16
- 1 fille, 23 ans, b.p.
  - D.O. : 90
  - C.T. : 2,80
  - L.T. : 10
  - T.Gl. : 3,33
  - K. : 55

OBSERVATION N° 4

*Gir... Fernand*, né le 27 mars 1904, industriel

*H. mineure — Infarctus du myocarde*

- En 1950 :
  - C.T. : 2
- En 1956 : asthénie physique et sexuelle.
  - C.T. : 2,50
- En 1961 :
  - C.T. : 2,57
  - E.C.G. normal.
- Depuis 1958, vers 11 heures du matin, malaises typiquement hypoglycémiques, courbe d'H.G.P. *per os* anormale. Départ : 0,84 g‰. Maximum : 1,10 à la 45<sup>e</sup> minute ; 0,62 g‰ à la 120<sup>e</sup> minute.
- En juin 1963 :
  - C.T. : 2,66
  - M.B. : — 20 %
  - I 131 saturation (thionaiodine I.M. en 1943)
  - Mis à l'extrait thyroïdien.
- En juillet 1963 : infarctus postérieur. Anticoagulants.
- En septembre 1963 :
  - C.T. : 3,44
- En octobre 1963 :
  - C.T. : 3,32
  - L.T. : 12,2
  - T.Gl. : 2,54
  - Phl. : 2,40
  - K. : 90

- Vu par nous en novembre 1963 :
  - Pas d'obésité.
  - Discret gérontoxon incomplet.
  - Rien en faveur d'une hypothyroïdie clinique, mais test de T3 à 10,4 %.
- Plusieurs dosages sous régime sans graisses strict.

|          | 25-10 | 25-11 | 5-12 | 19-12 | 3-1-64 |
|----------|-------|-------|------|-------|--------|
| D.O. :   | 85    | 80    | 130  | 115   | 80     |
| C.T. :   | 2,80  | 3     | 3,15 | 3,25  | 3,40   |
| L.T. :   | 7,50  | 11,50 | 8,80 | 13    | 9,10   |
| T.Gl. :  | 2,80  | 2,70  | 3,93 | 3,24  | 2,54   |
| K. :     | 29    | 26    | 30   | 38    |        |
| U.F.A. : |       | 0,78  | 0,28 |       |        |

- Il est alors mis au nouveau médicament Atromid et les lipides se normalisent.
  - D.O. : 80
  - C.T. : 2,18
  - L.T. : 6,11
  - T.Gl. : 1,65

#### *Etude familiale :*

- G.P.P. Angoreux. Décédé à 67 ans d'infarctus du myocarde.
- Père. Angor dès l'âge de 48 ans. Décès à 65 ans par infarctus du myocarde.
- Mère. 84 ans, b.p. ; C.T. : 2,50.
- 1 frère. 57 ans, b.p. ; C.T. : 1,50.
- 3 enfants en b.s., non contrôlés mais dont deux (filles) ont un M.B. à — 14 et — 22 % (?).
- 1 oncle paternel, 1 tante paternelle, 2 tantes maternelles décédés d'infarctus du myocarde (67, 47, 65, 60 ans).

## OBSERVATION N° 5

*Lac... Simon*, né en 1922, chauffeur-livreur

### *H. mineure — Infarctus du myocarde — Diabète léger*

- Début brutal en novembre 1963 sans angor préalable.  
Infarctus antéro-latéral.  
Découverte fortuite d'un diabète sans cétose.
- Antécédents :
  - Fumeur ++.
  - Gastrite sans ulcus.
  - Obésité discrète.
- Examens biologiques :
  - Sous diabinèse (2 c), glycémie entre 1 et 2 g, glycosurie entre 5 et 14 g par 24 heures.

- 31 octobre 1963 :
  - Glycémie : 2,22
  - L.T. : 10,40
- 14 novembre 1963 (régime assez pauvre en graisses) :
  - D.O. : 105
  - C.T. : 2,50
  - L.T. : 11
  - T.Gl. : 3,90
  - K. : 36
- 3 décembre 1963 :
  - D.O. : 105
  - C.T. : 3,80
  - L.T. : 13
  - K. : 60
- 10 décembre 1963 :
  - D.O. : 95
  - C.T. : 2,80
  - L.T. : 6,93
  - T.Gl. : 1,83

*Etude familiale :*

- Mère décédée à 66 ans. Angor.
- Père décédé : R.A.S.
- Grands-parents : R.A.S.
- Fils unique.
- Un enfant : contrôle en cours.

## OBSERVATION N° 6

*Lev... René, né en 1922, industriel*

(Malade du Dr BAILLET)

*H. mineure*

- Hyperlipidémie dépistée en 1958 à l'occasion d'un dosage systématique.
  - C.T. : 2,70
- Début 1959, C.T. : 4 g (régime avec huile désaturée).
- Août 1959, C.T. : 5,20.
- Essai infructueux du Solvastérol.
- Vu par nous en février 1961 :
  - Cliniquement rien.
  - T.A. normale.
  - E.C.G. normal.

C.T. : 3,30

L.T. : 12

D.O. : 105

sous régime sans graisse + huile désaturée.

— Suivi régulièrement et en décembre 1963 :

D.O. : 120

C.T. : 3,70

L.T. : 11,47

T.Gl. : 4,61

U.F.A. : 1

Toujours sous régime strictement sans graisses saturées + huile de tournesol.

*Etude familiale :*

— Père. Infarctus du myocarde à 65 ans.

C.T. serait élevé.

— Mère. H.T.A.

C.T. serait élevé.

— Fils unique.

— Trois enfants en bas âge non contrôlés.

## OBSERVATION N° 7

*Mar... André*, vérificateur aux P.T.T.

(Malade du Dr J.-P. CAMUS)

### *H. mineure*

— En 1960, devant un syndrome de cœlite, découverte d'un gros foie (stéatosique à la P.B.) et d'un sérum trouble : L.T. : 12. Jusque-là, était gros mangeur et gros buveur.

— Vu en février 1962 :

— Obésité modérée.

— Foie normal.

- T.A. : 17-11.

— Somnolence, asthénie.

— L.T. : 8,58

C.T. : 2,75

— Epreuve à l'héparine (50 mg I.V.) en mars 1962 :

To. : 1,80

15° mn : 5,90

30° mn : 5,53

45° mn : 5,61

60° mn : 4,39

90° mn : 4,18

— Revu régulièrement depuis. Se plaint d'asthénie, de somnolence (surtout après les repas où il fait un écart, graisse ou alcool). Nombreux dosages :

Minimum :

C.T. : 2

L.T. : 8,1

U.F.A. : 0,40

Maximum :

C.T. : 2,56                      et      D.O. : 340

L.T. : 11,60                      C.T. : 2,80

G.N. : 8,08                      L.T. : 10,62

Ph.L. : 3,59                      T.Gl. : 4,52

U.F.A. : 0,84

*Antécédents :*

— Ethylisme.

*Etude familiale :*

— Père décédé en 1914.

— Mère décédée à 60 ans : embolie pulmonaire.

— Fils unique.

— Trois enfants, en b.s., non contrôlés.

## OBSERVATION N° 8

*Mou... Georges*, né le 8 avril 1923, R.A.T.P.

(Malade du Dr THÉNOT — Service du Pr BOUVIER)

### *H. mineure — Infarctus du myocarde*

— Opéré d'un lipome à l'âge de 33 ans, taille d'une mandarine, s'étant développé en six mois.

— Infarctus du myocarde à 40 ans, le 10 décembre 1962.

— C.T. : 2,85, puis 3,45 sous régime (de quel type ?).

— Vu par nous en décembre 1963 :

— Obésité légère.

— Gérontoxon bilatéral incomplet.

— T.A. : 14-8.

— Glycémie : 0,90 (l'H.G.P. serait normale).

— D.O. : 85

C.T. : 4

L.T. : 12,50

K. : 50

T.Gl. : 3,10

— Mis au régime libre quinze jours :

D.O. : 80

C.T. : 4

L.T. : 12,15

T.Gl. : 4,94

K. : 72

— Mis alors au régime strict quinze jours :

D.O. : 80

C.T. : 3,40

L.T. : 9,0

T.Gl. : 2,51

K. : 61

*Etude familiale :*

— G.M.M. : diabète.

— Père décédé à 70 ans d'infarctus du myocarde sans angor préalable. Non contrôlé.

— Mère : infarctus du myocarde à 65 ans.

— 2 tantes maternelles dont une décédée diabétique.

— 1 S., en b.s., contrôlée :

D.O. : 80

C.T. : 2,50

L.T. : 6,30

T.Gl. : 1,84

— 1 frère, en b.s., 39 ans, contrôlé :

D.O. : 80

C.T. : 2,80

L.T. : 9,03

T.Gl. : 2,98

— 1 S., en b.s., contrôlée :

D.O. : 80

C.T. : 2,30

L.T. : 5,17

T.Gl. : 1,30

— 1 fille, en b.s., 17 ans, contrôlée :

D.O. : 85

C.T. : 2,04

L.T. : 4,27

T.Gl. : 0,89

OBSERVATION N° 9

*Pra... Henri, 36 ans*

(Malade du Dr J. Py)

*H. mineure — Infarctus du myocarde*

— Sans aucun angor préalable, infarctus antérieur étendu en 1962, à l'âge de 35 ans. Depuis, sous anticoagulants. A ce moment, le C.T. aurait été trouvé élevé. Mis au régime sans graisses plus 20 à 30 g de Diethelbach.

— En mai 1963, deux dosages de C.T. à 2,60, puis 1,95.

— Vu en juin 1963 par nous. Examen clinique strictement normal (sous régime identique).

C.T. : 2,56

L.T. : 10,22

D.O. : 80

T.Gl. : 3,59

U.F.A. : 0,58

— Le même régime est continué.

— Nombreux dosages depuis.

Min. atteint :

C.T. : 2,16

L.T. : 7,7

T.Gl. : 2,77

D.O. : 85

Maximum T.Gl. atteint :

C.T. : 2,22

L.T. : 8,24

T.Gl. : 4,80

*Etude familiale :*

— G.P.M. et G.M.M. auraient été porteurs d'un C.T. élevé ; par ailleurs, xanthélasma chez G.M.M.

— Mère décédée à 42 ans de cause inconnue.

— Père, 67 ans, petit gérontoxon bilatéral, pas d'angor, contrôlé :

C.T. : 2,56

L.T. : 8,21

D.O. : 60

T.Gl. : 1,99

U.F.A. : 0,49

— Une tante maternelle, avec xanthélasma, serait hypercholestérolémique.

— Un frère décédé à 19 ans, accidentellement.

— Une sœur, 27 ans, examinée, normale :

C.T. : 2,58

L.T. : 8

T.Gl. : 1,52

D.O. : 40

U.F.A. : 0,55

- Un frère, 34 ans, contrôlé, anormal (voir obs. n° 10). Son frère jumeau n'a pu être contrôlé.
- Célibataire, sans enfants.

### OBSERVATION N° 10

*Pra... Jean, 35 ans, militaire*

*H. mineure — Dépistage systématique  
par enquête génétique concernant le frère aîné*

- Obèse modéré.
- Dépistage systématique grave à l'enquête entreprise à cause des anomalies biologiques du frère (voir obs. n° 9).
- E.C.G. normal.
- En juin 1963 :
  - C.T. : 3,04
  - L.T. : 11,55
  - T.Gl. : 3,36
  - D.O. : 270
  - U.F.A. : 0,94
- Mis au régime hypocalorique. Perd 6 kg en deux mois.
  - Minimum atteint :
    - C.T. : 2,40
    - L.T. : 7,48
    - T.Gl. : 2,13
- Mais trois mois plus tard, sans écart de régime (?) :
  - C.T. : 3,60
  - L.T. : 10,18
  - T.Gl. : 3,58
  - D.O. : 110

*Etude familiale :*

Célibataire sans enfants.

### OBSERVATION N° 11

*Rob... Roger, 45 ans, préposé P.T.T.*

*H. mineure*

- Premiers dosages en 1957, à l'âge de 40 ans, faits à cause de céphalées postérieures rebelles :
  - C.T. : 2
  - L.T. : 14 (sérum trouble)

— En 1958 :

C.T. : 2,5  
L.T. : 15  
D.O. : 110  
K. : 105

— Vu en 1962 :

— Gros foie non dur (B.S.P. : 36 % — 9 %).  
— T.A. : 15-10.  
— L.T. : 9,90  
C.T. : 2,32

— Epreuve à l'héparine (50 mg I.V.) le 30 avril 1962 :

To. : 1,04  
15° mn : 10,9  
30° mn : 12,5  
45° mn : 13,1  
60° mn : 12,3

— Depuis, perdu de vue.

*Antécédents :*

— Ethylisme modéré (vin).

*Etude familiale :*

Nulle.

## OBSERVATION N° 12

San... *Mariano*, né en 1923, machiniste

(Malade du Service du Pr SIGUIER)

### *H. mineure — Troubles neurologiques*

— A l'âge de 36 ans, brutalement, céphalée, vomissements et un épisode anarthrique (chez un droitier) durant quelques heures. Six jours plus tard, hémiparésie droite durant une heure. Ne consulte pas.

— Quelques mois plus tard, racontant ces troubles à son médecin qui examinait sa femme, celui-ci fait doser le C.T. : 3,80.

— Nombreux dosages de C.T. et L.T. pendant quatre ans, apparemment sous régime peu restreint en graisses, avec imprégnation éthylique modérée.

C.T. oscillant entre 3,75 et 2,80  
L.T. entre 12,60 et 6,30

(Noter que le C.T. à 2,80 correspondait à des L.T. à 11,60.)

— Electro-encéphalogramme à 38 ans : normal.

— Vu en octobre 1963. Examen normal, en dehors d'une T.A. à 17-10 ; E.C.G. et fonds d'yeux normaux.

L.T. : 10,90  
C.T. : 3,30  
Glycémie : 1,02  
B.S.P. : normale.

— Le 7 novembre 1963 :

C.T. : 3,80  
L.T. : 11,50  
D.O. : 85  
K. : 63  
T.Gl. : 5,40

*Etude familiale :*

— Père et mère décédés, cause inconnue.

— Une sœur, contrôlée, cliniquement normale :

D.O. : 80  
C.T. : 2,30  
L.T. : 6  
K. : 14  
T.Gl. : 1,03

— Une fille, 14 ans, b.p., non contrôlée.

## OBSERVATION N° 13

*Tal... Michel*, né en 1930, contrôleur

(Malade du Pr COTTENOT — Service du Pr MERKLEN)

*H. mineure — Pseudo-acanthosis nigricans — Obésité*

— *Pseudo-acanthosis nigricans* depuis trois mois (papillome des plis).

— Vu par nous en juin 1963 :

— Obésité : 90 kg pour 167 cm. A pris 18 kg en onze ans, très progressivement.

— Reste de l'examen normal.

C.T. : 3,35  
L.T. : 11,50

Sérum un peu trouble

— Hyperglycémie provoquée de type para-diabétique.

— Mis au régime hypocalorique. Perd 13 kg en quatre mois.

— En octobre 1963 :

D.O. : 80  
K. : 24  
C.T. : 2,60  
L.T. : 8,90  
T.Gl. : 2,98

— Non revu depuis.

*Etude familiale :*

— Père, obèse :

D.O. : 530

C.T. : 4

T.Gl. : 3,93

K. : 75

— Mère, obèse :

D.O. : 145

C.T. : 2,50

T.Gl. : 2,67

K. : 42

— Ni frère, ni sœur.

— Une fille, 11 ans, tendance à l'obésité, non contrôlée.

OBSERVATION N° 14

*Ber..., Germaine, née le 8 juillet 1903*

*H. modérée — Angor*

— Découverte à l'âge de 54 ans, à la suite d'une épistaxis, d'un C.T. à 5,68.  
Aucune notion de lactescence sérique.

— De 1956 à 1961, suit un régime très strict, pratiquement sans graisses, avec un acharnement digne d'éloges.

— Depuis octobre 1961, angor d'effort.

Examinée à ce moment-là :

— Obésité.

— Gérontoxon débutant bilatéral.

— T.A. : 19-11.

— E.C.G. d'effort : ischémie-lésion en précordiales gauches.

— Glycémie : 1,08.

— Fixation thyroïdienne de l'I 131 : normale-basse.

— Très nombreux dosages depuis cette date. Toujours sous régime sans graisses, sous anticoagulants.

— Ces dosages sont, à très peu de choses près, identiques les uns aux autres ; jamais de rémission.

Le rapport L.T./C.T. est toujours égal à 3.

Maximum atteint :

D.O. : 85

C.T. : 5,60

L.T. : 15,50

U.F.A. : 1,02

T.Gl. : 5,76

K. : 115

*Etude familiale :*

- Aucun antécédent notable (2 enfants).
- La seule personne étudiée est le fils Jacques, obèse, vérifié biologiquement :  
D.O. : 85  
C.T. : 3,30

OBSERVATION N° 15

*Car...* Claude (sexe masculin), 27 ans, magasinier

*H. modérée — Anémie hémolytique — Pancréatite*

- Bien portant jusqu'à l'âge de 27 ans.
- En février 1962, découverte devant des lipothymies d'une anémie à 2,5 millions d'hématies, dont le caractère hémolytique est affirmé en service d'hématologie (Docteur DREYFUS). Mais on découvre l'hyperlipémie. Un contrôle lipidique complet est alors fait au laboratoire du Docteur BEAUMONT, alors que l'anémie a très vite régressé sans traitement.
- 14 mars 1962 :  
L.T. : 17,4  
C.T. : 3,88  
T.Gl. : 6,49  
N.F.S. : 4,5 millions d'hématies
- Mis alors à un régime pauvre en graisses.
- 3 avril 1962 : nouvelle poussée transitoire de l'anémie (2,5 M), mais pendant ce temps :  
L.T. : 8,5  
C.T. : 2,85
- 7 mai 1962 :  
N.F.S. : normale  
L.T. : 7,85  
C.T. : 2,15  
T.Gl. : 1,90
- Par ailleurs :
  - Recherche de graisses dans les selles : 0.
  - Dosage d'amylase :  
13 avril 1962 :  
Sang : 15 U.A.  
Urines : 2.048 U.W.
  - 25 mai 1962 :  
Sang : 7 U.A.  
Urines : 128 U.W.
- A trois reprises (3 avril, 25 mai, 14 septembre 1962), épreuve d'hyperglycémie par voie orale de type para-diabétique.

- Epreuves à la trioléine marquée (27 avril 1962) et à la vitamine A (3 mai 1962) : normales.
- Epreuve à l'héparine (50 mg I.V.) :
  - 0 : 0,88 mEq/l
  - 15° mn : 3,65
  - 30° mn : 3,61
  - 45° mn : 3,48
  - 60° mn : 2,68
- Uricémie : 63 et 64 mg.
- Uricurie : 495 mg/24 h.
- Bilan hépatique normal.
- Depuis, le malade a été revu plusieurs fois. Il va bien, a une alimentation normale, avec graisses. Les anomalies biologiques actuelles sont très discrètes, ne portant que sur les chiffres de T.Gl. et U.F.A.
- 18 février 1964 :
  - C.T. : 2,40
  - L.T. : 6,60
  - T.Gl. : 2,66
  - U.F.A. : 0,83

*Antécédents :*

- Prématurité : 6 mois 1/2. 800 g.
- Pas d'éthylisme.

*Etude familiale :*

- Père décédé, peut-être diabétique.
- Mère, en b.s., contrôlée :
  - L.T. : 13,50
  - C.T. : 2,52
  - U.F.A. : 1,23
- 2 enfants, b.s., contrôlés : normaux.

OBSERVATION N° 16

*Cha... Fernand*, né le 15 avril 1929, ajusteur

(Malade du Service du Pr Ch. DEBRAY, Hôpital Bichat)

*H. modérée — Diabète — Pancréatite ?*

- De tous temps, selles pâteuses deux fois par jour.
- A 31 ans, découverte fortuite d'une glycosurie.
- Il existe une hyperglycémie et une hypercholestérolémie : C.T. : 6.
- Mis au régime antidiabétique (mal suivi) et au glucidoral.
- Amélioration ?

- A 32 ans, pendant plusieurs mois, douleurs de l'hypochondre droit et vomissements. Est opéré : appendicectomie qui, semble-t-il, arrange tout.
- A 34 ans, asthénie, amaigrissement, anorexie. Le 1<sup>er</sup> octobre 1963, fièvre, vomissements, entraînent l'hospitalisation :
  - Glycémie : 3,28
  - Glycosurie : 48,5 ‰
  - C.T. : 10,88
- Mis tout de suite au régime antidiabétique strict et au glucidoral.  
Réduction de la glycosurie 5 g par 24 heures et de la glycémie 1,40-1,60.
- On découvre par ailleurs :
  - une anémie à 3.500.000 G.R. ;
  - une V.S. accélérée (formule blanche : lymphocytose discrète) ;
  - le bilan hépatique est normal.
- Quelques jours plus tard, alors que le diabète est pratiquement réduit, le C.T. est encore à 9,6. Le dosage des L.T. malheureusement mal technique.
- Vu par nous en octobre 1963, ayant repris un régime libre.
  - Souffre toujours de l'hypochondre droit depuis l'hospitalisation.
  - Foie très discrètement hypertrophié.
  - Pas de xanthomes.
  - T.A. : 12-7.
  - Somnolence post-prandiale marquée.
  - E.C.G. normal.
  - Il existe toujours une anémie discrète avec réticulocytose, moelle riche, sans auto-anticorps décelables.
  - La duodénographie montre un cadre normal. Pas de calcifications pancréatiques.
  - La ponction-biopsie du foie révèle une sclérose mutilante débutante avec surcharge graisseuse. Le bilan hépatique est quant à lui normal.
  - La glycémie est entre 1,50 et 2 g, avec glycosurie de 24 heures à 20 g, sans cétose. Une épreuve au tolbutamide est de type diabétique prononcé (chute très lente de 2 g à 1,30 en 100 minutes).
  - Les dosages d'amylasémie sont à 265, 265, 220, 190 U.S. en quatre jours. La lipasémie est normale.
- le 25 octobre :
  - C.T. : 4,40
  - L.T. : 16
  - T.Gl. : 5,20,
  - D.O. : 240
  - K. : 78
- Le malade sort avec un régime avec 200 g d'hydrates de carbone et moins de 15 g de graisses.
- Revu plusieurs fois depuis, en b.s. et suivant bien le régime.  
Dernier dosage :
  - C.T. : 2,90
  - L.T. : 8,05
  - T.Gl. : 2,83
  - U.F.A. : 1,39

D.O. : 80  
K. : 45  
Gl. : 1,97 à jeun le matin  
Glycosurie : 18,2 g par 24 heures

*Antécédents :*

Ethylisme certain, surtout à la bière.

*Etude familiale :*

Rien de notable. Aucun membre n'a pu être examiné et contrôlé.

## OBSERVATION N° 17

Cou... Alice, née en 1904

(Malade du Dr J.-P. CAMUS, F.M.S.)

### *H. modérée — Lithiase rénale et goutte*

- Depuis l'âge de 49 ans, nombreuses crises de colique néphrétique avec émission de calculs d'urates.
- Fin 1954, première crise articulaire au gros orteil. Depuis, plusieurs articulations ont été atteintes.
- Depuis 1958, le C.T. a été trouvé anormalement élevé (jamais dosé avant 1958).
  - 1960 :
    - C.T. : 3,85
    - L.T. : 17
  - 1961 :
    - C.T. : 3,48
    - L.T. : 20
    - K. : 171
    - Uricémie : 71 mg %
  - 1962 :
    - C.T. : 3,31
    - L.T. : 21,5
- Mise alors à un régime pauvre en graisse qui fait baisser les lipides :
  - C.T. : 2,60
  - L.T. : 10,12
  - Ep. à l'héparine (50 mg I.V.) :
    - To. : 0,71
    - 15° mn : 5,06
    - 30° mn : 4,83
    - 60° mn : 4,83
    - 90° mn : 3,28

- Puis, il y a un an :
  - C.T. : 3
  - L.T. : 8,50
- Par ailleurs :
  - Pas de xanthomes.
  - T.A. : 13-9.
  - E.C.G. normal.
  - Obésité.
  - I 131 : fixation normale basse.
  - Ménopause à 47 ans.
- Perdue de vue depuis.

*Etude familiale :*

- Un fils de 33 ans :
  - Obèse, éthylique.
  - Diabétique (69 g/24 h de glycosurie au début).
  - Avec des anomalies lipidiques :
    - C.T. : 4,40 au maximum
    - L.T. entre 15 et 18 g
  - Mais ces anomalies n'ont pas été corrigées par le retour à la normale de la glycémie (avec régime seul).
  - A noter qu'il signale une somnolence permanente et des vomissements le matin.
- Vu par nous :
  - C.T. : 3,20
  - L.T. : 9
  - D.O. : 90
  - Glycémie : 1,95 (à jeun, donc mal équilibré en fait)
- Les ascendants et collatéraux n'ont pu être étudiés. A signaler un demi-frère (par le père) ayant eu à l'âge de 47 ans un infarctus du myocarde.

## OBSERVATION N° 18

*Court... Paul, 50 ans en 1957*

*H. modérée — Infarctus du myocarde — Artérite*

- Début 1957, à l'âge de 50 ans, premières crises d'angor d'effort.
- Début 1958, infarctus postérieur.
  - C.T. : 2,80
  - L.T. : 10,80
- Fin 1960, plusieurs crises d'angor : ischémie-lésion récente latérale.
- Mars 1961 : claudication intermittente (300 m).
  - C.T. : 4,10
  - L.T. : 16,50
  - D.O. : 180

- Vu par nous à ce moment :
  - Obésité discrète.
  - T.A. : 12-7,5.
- Suivi régulièrement depuis, sous régime pauvre en graisses. Nombreux dosages.
  - Minimum atteint :
    - C.T. : 2,40
    - L.T. : 6,50
    - D.O. : 85
    - K. : 45

*Antécédents :*

- Ethylisme majeur (bière, apéritifs).
- Peut-être ulcère du pylore en 1956 (détails ?).
- Fumeur.

*Etude familiale :*

- Rien de particulier. Aucun cas d'angor.
- Un frère et 6 enfants : non contrôlés.

## OBSERVATION N° 19

*Dal... Henriette, 59 ans en 1962*

(Malade du Dr J. DEMANGE)

### *H. modérée — Angor*

- Ménopause à l'âge de 53 ans. Prise de poids.
- Depuis l'âge de 57 ans, angor d'effort.
- En octobre 1961, C.T. : 5,48.
- Durant l'année 1962, nombreux dosages du C.T. : entre 3,80 et 6. Vu par nous à cette époque.
  - Pas de xanthomes, obésité.
  - T.A. : 14-7.
  - E.C.G. : ischémie certaine.
  - Dosages :
    - C.T. : 4,20
    - L.T. : 15
    - Sérum trouble
- A noter une fixation d'I131 basse (6 % à la 6<sup>e</sup> heure, 16 % à la 24<sup>e</sup>), un P.B.I. à 3  $\gamma$  et un test de T3 à 11,7 %, mais cliniquement aucun argument en faveur d'une hypothyroïdie.
- Suivie régulièrement depuis. Sous régime sans graisse, avec un essai de dextrothyroxine, on s'étonne du caractère rebelle des anomalies.

Nombreux dosages :

Maxima :

|               |    |               |
|---------------|----|---------------|
| C.T. : 6,72   | et | C.T. : 6,12   |
| L.T. : 21,26  |    | L.T. : 21,90  |
| T.Gl. : 6,47  |    | T.Gl. : 9,72  |
| U.F.A. : 2,79 |    | U.F.A. : 0,84 |
| K. : 130      |    | D.O. : 422    |
| D.O. : 390    |    |               |

Minimum :

|               |    |              |
|---------------|----|--------------|
| C.T. : 5,20   | et | C.T. : 4,50  |
| L.T. : 16,9   |    | L.T. : 13,7  |
| T.Gl. : 5,66  |    | T.Gl. : 5,43 |
| U.F.A. : 0,64 |    |              |
| D.O. : 268    |    |              |

*Etude familiale :*

- Parents R.A.S. décédés.
- 3 sœurs dont une, 60 ans, décédée, angoreuse.
- 1 fils de 40 ans, avec C.T. à 2,04.
- Collatéraux, rien de particulier, aucun contrôle.

OBSERVATION N° 20

*Deg... Charles, né le 5 novembre 1911, ajusteur*

(Malade du Service du Pr SIGUIER — Hôpital de la Pitié)

*H. modérée — Angor*

- Depuis l'âge de 50 ans, angor assez atypique, mais vérifié électriquement.
- Hospitalisé en 1961.
  - Obésité très importante (94 kg, 1,76 m).
  - T.A. : 12-8.
  - Hépatomégalie mais bilan hépatique normal.
  - Dosages devant un sérum trouble :
    - C.T. : 3,22
    - L.T. : 18,5
- Nouvelle hospitalisation en 1963. Aurait eu dans l'intervalle un ulcère de l'estomac. A noter surtout éructations, douleurs épigastriques, somnolence, vomissements et diarrhée si repas riche en graisses.
  - Poids identique.
  - T.A. : 13-8.
  - Sclérose vasculaire au fond d'œil.
  - Cadre duodénal : anomalies pouvant faire discuter une pancréatite.
  - Biligraphie : normale.
  - Amylasémie et amylasurie : normales.

- Hyperglycémie provoquée de type para-diabétique.
- Protides totaux : 100 g %.
- - L.T. : 10,50
  - C.T. : 3,20
  - T.Gl. : 2,60
  - D.O. : 80
  - U.F.A. : 1,10
- Mis au régime hypocalorique. Quelques mois plus tard :
  - L.T. : 7,02
  - C.T. : 2,80
  - T.Gl. : 2,37
  - U.F.A. : 1,03
  - D.O. : 80

*Antécédents :*

- Ethylisme modéré.

*Etude familiale :*

- 1 seul frère : décédé d'infarctus du myocarde à 50 ans.
- 1 fils et 1 fille en b.s., non contrôlés.

## OBSERVATION N° 21

*Fai... Jean-Paul*, né le 4 août 1943, menuisier

(Malade du Service du Pr Julien MARIE)

### *H. modérée — Infantilo-nanisme*

- A l'âge de 11 ans, mesurait 121 cm.
- A l'âge de 14 ans, 133 cm.
- A l'âge de 16-17 ans, la taille semble s'être fixée au chiffre actuel, 139 cm pour un poids de 32 kg. C'est alors seulement que les parents s'inquiètent. Un bilan biologique est alors fait (à l'âge de 17 ans 1/2).
- Métabolisme de base : — 18 %.
- C.T. : 7,27.
- Sérum lactescent.
- Depuis l'âge de 16 ans, éthylisme à la bière.
- Hospitalisé alors en 1961 aux Enfants-Malades où le Docteur J.-L. DE GENNES l'examine.
- Aspect évident de nanisme-infantilisme harmonieux avec makroskélie. Le retard sexuel est net.
- Pas de xanthomes.
- Subictère, angiomes stellaires.
- Foie augmenté de volume.

- T.A. : 11,5-8,5.
- Q.I. : 83.
- Examen neurologique : on trouve un clonus inépuisable des rotules et des pieds, une hyper-réflexivité, une marche mal assurée, talonnante à la montée des escaliers. Rien d'autre.
- Par ailleurs :
  - Pas d'éléments en faveur d'une tumeur hypophysaire. Encéphalographie gazeuse normale. E.E.G. : ondes lentes postérieures.
  - Sur le plan endocrinien :
    - Os longs non soudés, pas de dysgénésie épiphysaire.
    - I 131 :
      - Fixation : 17 % — 6<sup>e</sup> h ; 30 % — 24<sup>e</sup> h.
      - Cartographie : glande normale.
    - Iode protidique : 1,5 γ %.
    - Sexe chromatinien : mâle.
  - F.S.H. : inférieur à 3 U.S.
  - 17-O.H. 0,75.
  - 17-C.S. 1,33.
  - Chiffres qui ne se relèvent (17-O.H. 8,40) qu'après cinq jours d'A.C.T.H.
  - Ca sanguin : 89 mg.
  - P sanguin : 61 mg.
    - Hyperglycémie provoquée très anormale, plate, avec chute à 0,56 au bout de 3 heures.
    - Hypoglycémie provoquée par 3 U.I.O. intra-musculaire : chute à 0,25 (!) en une heure.
  - Etude hépatique :
    - Bilan normal, mises à part une bilirubinémie à 20 mg (8 + 12) revenue à la normale en quelques jours et des transaminases à 49,5 U.K. (normale 20 ± 15 U.K.).
    - Biligraphie normale.
    - Laparoscopie : foie de surcharge.
    - P.B.F. : peu de choses : hyperplasie modérée des cellules. Stéatose discrète.
  - Etude hématologique normale.
  - Chromatographie des a.a. urinaires : normale.
  - Epreuves au galactose normales.
  - Bilan lipidique :
    - L.T. : 24
    - C.T. : 8,10
    - K. : 360
    - D.O. : 140
  - En deux semaines (restriction probable des graisses et de l'alcool) :
    - L.T. : 3,50
    - C.T. : 1,68
- Sortant avec gonadotrophines chorioniques.
- Revu plusieurs fois jusqu'en janvier 1962.
  - Intempérance majeure.

- Pas de modifications somatiques.
- Pas de dosages.
- Perdu alors de vue.

*Antécédents :*

- Né à terme : 4 kg.  
Sourire à 3 semaines.  
Parle à 18 mois.  
Léger retard à la marche.
- Ethylisme à la bière.

*Etude familiale :*

- Grands-parents :
  - G.P.M. décédé, cardiaque.
  - G.P.P. décédé, cancer.
  - G.M.M. 145 cm, non contrôlée, en b.s.
  - G.M.P. 165 cm, non contrôlée, en b.s.
- Parents :
  - P, 43 ans, b.s., 163 cm.  
D.O. : 90  
C.T. : 2,55  
K. : 45
  - M, 40 ans, b.s., 152 cm.  
D.O. : 95  
C.T. : 3,10  
K. : 70
- *Fratrie :*
  - S., 13 ans, b.s., taille normale.  
D.O. : 95  
C.T. : 2,50  
K. : 55
  - S., 14 ans 1/2, b.s., taille normale.  
D.O. : 90  
C.T. : 2,10  
K. : 40

OBSERVATION N° 22

*Jor... Marcel*, 42 ans, libraire

*H. modérée — Infarctus du myocarde*

(Malade du Dr LAURENT — Service du Pr JUSTIN-BESANÇON)

- Infarctus du myocarde postéro-diaphragmatique en 1957 à l'âge de 38 ans.  
A cette époque, il est probable que le C.T. a été trouvé élevé, le malade ayant été traité par l'hypostérol, un régime sans graisses. Plus anticoagulants.

- Fin 1959, C.T. : 2,37.
- Début 1961, C.T. : 2,80.
- Septembre 1961, C.T. : 3,00.
- Vu par le Docteur DE GENNES, en octobre 1961. Cliniquement rien.
  - C.T. : 3,60
  - L.T. : 10,80
  - U.F.A. : 1,17
  - Sérum clair
  - Exploration thyroïdienne par l'I 131 : normale
- Revu seulement en février 1963, ayant réduit le régime (fromages gras, charcuterie, cuisine à l'huile d'arachide...), ayant grossi de 4 kg.
- T.A. : 16-10.
  - Mais :
    - Sérum trouble
    - D.O. : 540
    - C.T. : 3,40
    - L.T. : 16
- Mis au régime hypocalorique. Deux mois après, a perdu 4 kg et les nouveaux dosages montrent :
  - D.O. : 218
  - C.T. : 3,35
  - L.T. : 13
- Perdu de vue.

*Antécédents* : aucun.

*Etude familiale* :

- Père décédé (éthylisme, suicide).
- Mère décédée (cancer).
- Fils unique.
- Un fils de 19 ans, en b.s., avec C.T. 2,15.
- Pas d'autre cas d'angor dans la famille.

## OBSERVATION N° 23

*Mar...* Charles, 52 ans, médecin

### *H. modérée*

- Dès l'âge de 40 ans, une lactescence du sérum aurait déjà été notée.
- Depuis l'âge de 45 ans, nombreux épisodes céphalalgiques, baptisés migraines, et asthénie à tous les modes. Par ailleurs, obésité.
- Premier dosage lipidique en 1958 :
  - C.T. : 2,50
  - L.T. : 21,11

- Nombreux dosages depuis, avec un régime relativement restreint en graisses et en calories :

Minimum observé :

C.T.: 1.50

L.T.: 6

Maximum observé :

C.T. : 2,08 et C.T. : 3,20

L.T.: 13,50 L.T.: 18

- Vu par le Docteur DE GENNES, en juillet 1962.

- Examen clinique normal en dehors d'une T.A. à 15-10 et de l'obésité.

- Glycémie : 1,06.

- Epreuves pancréatiques normales.

- Lipides :

C.T. : 2,95

L.T.: 13

D.O. : 260

K.: 70

- Mts à un régime hypocalorique qu'il suit très mal.

- Dernier dosage en décembre 1963.

C.T. : 2,60

L.T. : 9,50

T.Gl. : 4,75

U.F.A. : 0,70

K.: 36

D.O. : 158

*Antécédents* : rien à signaler. Sportif.

*Etude familiale :*

Rien de notable, sauf :

1 F. (sur 4) a été contrôlé :

C.T. : 2,82

L.T. : 8,33

T.G1.: 2,83

## OBSERVATION N° 24

*Mare... Robert, né le 5 avril 1930, peintre au pistolet*

*H. modérée — Hépatite*

- Fin septembre 1959, apparition d'un ictère viral précédé d'une phase pré-ictérique typique.

Hospitalisé dans le Service du Professeur DECOURT.

En faisant le bilan hépatique biologique, on découvre l'hyperlipémie :

— 15 octobre 1959 :

C.T. : 4,50 (estér. 1,50)

L.T. : 22,40

Le bilan hépatique est perturbé. Le malade est mis au régime « dyspeptique » et au cortancyl. En un mois, le bilan hépatique revient à la normale. Parallèlement :

— 20 octobre 1959 :

C.T. : 4,40

L.T. : 15

D.O. : 155

— 3 novembre 1959 :

C.T. : 1,81

— 13 novembre 1959 :

C.T. : 2,80

L.T. : 8

D.O. : 80

— Non revu depuis.

*Antécédents :*

— R.A.A. en 1936 laissant I.M. et R.M.

*Etude familiale :*

On sait seulement que la mère est obèse et diabétique.

## OBSERVATION N° 25

Que... *Eugène*, né en 1912, S.N.C.F.

(Malade du Service<sup>n</sup> du Pr ALAJOUANINE)

*H. modérée — Syndrome de Wallenberg — Décès*

— Le C.T. aurait été anormal depuis la quarantaine.

— Brutalement, à l'âge de 45 ans, syndrome neurologique de Wallenberg typique. Hospitalisé.

— Plusieurs dosages en cours d'hospitalisation (1957) :

1° C.T. : 3,55

L.T. : 12,80

2° C.T. : 5,50

3° L.T. : 20

Sérum lactescent

— Par ailleurs :

— T.A. normale.

— Hyperglycémie provoquée normale.

— Estomac, duodénum : normaux.

B.W. négatif.

- Réhospitalisé fin 1957 :
  - Amélioration des signes neurologiques.
  - C.T. : 4.
- Nouvelle hospitalisation pour crises thalamiques en août 1958.
  - Nombreux dosages journaliers pratiquement tous semblables :
    - C.T. : 4,20
    - L.T. : 19
  - Epreuve à la trioléine marquée : retard très net à l'apparition de la radioactivité dans le sang. Epuration lente.
- Décès quelques mois après dans des circonstances inconnues.

*Antécédents :*

- Trauma crânien en août 1956 : fracture de l'occipital avec séquelles oculaires.

*Etude familiale :*

- Pratiquement inexistante.
- 1 fils avec C.T. : 2,20.

## OBSERVATION N° 26

*Ram...* (sexe masculin), 36 ans, cultivateur

(Malade du Service du Pr RAMBERT)

### *H. modérée — Hémochromatose*

- Diagnostic certain d'hémochromatose porté en mars 1961, à l'âge de 34 ans, devant un diabète important ayant entraîné un coma acido-cétosique. Le bronzage était connu de longue date, mais avait augmenté récemment. Mis à l'insuline.
- En mai 1963, apparition de signes d'insuffisance cardiaque. Le diabète, quant à lui, est à peu près équilibré avec 50 I.P.Z. et 30 I.O.
- Hospitalisé en janvier 1964 à la Pitié.
  - Pigmentation discrète.
  - Très gros foie.
  - Asthénie considérable.
  - Hypertrophie ventriculaire gauche.
  - Diagnostic d'hémochromatose confirmé à la ponction-biopsie du foie. Bilan hépatique très perturbé.
  - Aucune insuffisance des glandes endocrines clinique ou biologique.
  - Fer sérique : 240  $\gamma$ .
  - Coefficient de saturation de la sidérophylle : 100 %.
  - Cuivre sérique : 140  $\gamma$ .
- Au cours de cette hospitalisation, découverte de l'hyperlipémie :
  - C.T. : 5,40
  - L.T. : 15,50



- Deux oncles du côté du père :
  - L'un obèse, non contrôlé.
  - L'autre, 61 ans, diabétique, contrôlé :
    - Fe : 130  $\gamma$
    - L.T. : 6,50
    - T.Gl. : 1,40
    - C.T. : 2
- Mère, 59 ans, obèse, non diabétique, contrôlée :
  - Fe : 183  $\gamma$
  - L.T. : 10,29
  - T.Gl. : 2,60
  - C.T. : 3,80
- Une sœur, 35 ans, en b.s., contrôlée :
  - Fe : 127  $\gamma$
  - L.T. : 7,48
  - C.T. : 3,13
  - T.Gl. : 1,90
- Un neveu, 8 ans, contrôlé :
  - Fe : 138  $\gamma$
  - L.T. : 6,22
  - C.T. : 2,64
  - T.Gl. : 1,64
- Une fille, 12 ans, contrôlée :
  - Fe : 92  $\gamma$
  - Coeff. sat. : 34 %
  - L.T. : 6,17
  - C.T. : 2,50
  - T.Gl. : 1,42

## OBSERVATION N° 27

*Sig...* Lorenzo, né le 1<sup>er</sup> janvier 1930, maçon

(Malade du Dr BONFILS — Service du Pr LAMBLING, Hôpital Bichat)

### *H. modérée — Pancréatite*

- Depuis l'âge de 20 ans, douleurs épigastriques rythmées par les repas par périodes de 4 à 5 jours.
- A l'âge de 27 ans, ulcus gastrique perforé. Suture. Traitement anti-ulcéreux.
- Hospitalisé en octobre 1960 pour vomissements et syndrome douloureux épigastrique : radios qui montrent une atrésie bulbaire et une irrégularité de la p.c. Mis à nouveau à un traitement anti-ulcéreux.
- De nouveau hospitalisé en février 1961 pour fièvre, douleur épigastrique, diarrhée. On note une splénomégalie importante. Ponction sternale normale. Gastrite

à la gastroscopie. Le bilan hépatique permet de noter incidemment une opalescence du sérum.

Amélioration clinique spontanée.

- Hospitalisé ensuite en hématologie où est éliminée une histoire sanguine.
- Nouvelle hospitalisation à Bichat, en avril 1961. On note :
  - Hypochlorhydrie gastrique.
  - Radios de vésicule-cholédoque : normales.
  - P.B.F. : surcharge graisseuse sans sclérose.
  - Splénoportographie : pression : 11 cm ; pas d'injection porte.
- Nouvelle hospitalisation en août 1961 pour douleurs épigastriques, vomissements, fièvre, subictère et anémie à 2,7 M. On trouve une rate douloureuse et on note une lactescence du sérum et une amylasémie à 160 U.W.

L.T. : 23

Au cours de cette hospitalisation, nombreux dosages et une deuxième crise douloureuse en septembre :

|                  |      |                |    |                |
|------------------|------|----------------|----|----------------|
| L.T. : 11        | puis | L.T. : 10,2    | et | L.T. : 12      |
| Amyl. : 160 U.S. |      | Am. : 224 U.S. |    | Am. : 400 U.S. |

(Noter que l'hyperglycémie provoquée est plutôt plate.)

L'anémie s'est réparée en quelques jours.

- Réhospitalisé en janvier 1964 : depuis 1961, n'a pas suivi de régime pauvre en graisses. A fait plusieurs épisodes douloureux. Depuis décembre 1963, de nouveau, douleurs de type ulcéreux et, de fait, existe sur les clichés un volumineux ulcère de la face antérieure de l'estomac.
  - Toujours hypochlorhydrie.
  - Amylasémie :
    - 260 U.S. le 15 janvier 1964
    - 140 U.S. le 20 janvier 1964
  - Et ce même jour :
    - L.T. : 18,50
  - H.G.P. toujours très plate.

*Etude familiale :*

- 3 frères dont 2 ont été contrôlés :
    - L.T. : 29,75 pour le premier
    - L.T. : 9,25 pour le second
- (Une étude complète est en cours actuellement.)

## OBSERVATION N° 28

*Wol... Bernard*, 38 ans, journaliste  
(Malade du Pr GILBERT-DREYFUS)

### *H. modérée*

- Découverte de l'hyperlipémie en 1958, à l'âge de 33 ans, devant des céphalées, une obésité nette (86 kg pour 164 cm) et de très vagues douleurs épigas-

triques. Nombreuses radios biliaires et digestives normales (en dehors d'une petite anomalie de l'Oddi).

Mis au régime hypocalorique et passe de 86 à 55 kg. A cette époque, avant régime :

C.T. : 3

— En 1961 :

C.T. : 3,80

Glycémie : 1,00

Uricémie : 60

— En 1963 :

C.T. : 4,95

L.T. : 17,75

Uricémie : 81

— On note également :

Métabolisme : — 11 %

H.G.P. ultra-plate

— Mis à l'extrait thyroïdien.

— Un mois plus tard :

C.T. : 2,80

L.T. : 7,80

— Mais quatre jours après :

L.T. : 12,20

— Vu par nous en novembre 1963 :

— Asthénie marquée.

— T.A. : 13-7.

— Pas de signes d'hypothyroïdie.

— C.T. : 3,15

L.T. : 9,59

T.Gl. : 4,47

K. : 45

D.O. : 85

— Décédé en mars 1964 : embolie pulmonaire pendant une hospitalisation pour fracture de jambe.

#### *Etude familiale :*

— Père, 60 ans. Paget, goutte, H.T.A., infarctus du myocarde à 60 ans. Contrôlé : C.T. normal.

— Mère (cousine-germaine du père). Contrôlée : C.T. normal.

— 1 frère, 36 ans, en b.s., non contrôlé.

— 1 sœur, 30 ans, en b.s., non contrôlée.

— 1 sœur, 40 ans, en b.s., contrôlée :

C.T. et L.T. : normaux

## OBSERVATION N° 29

*Aub... Maryse*, né le 1<sup>er</sup> mars 1939

(Malade du Dr MICHELON — Service du Dr LESAGE, Maternité Pinard)

### *H. majeure — Grossesse*

- Découverte d'un sérum lactescent au cours d'une prise de sang au septième mois de sa première grossesse. (Au troisième mois, rien de noté.)

C.T. : 5

L.T. : 55,50

- Envoyée au Docteur DE GENNES.

- Une dizaine de xanthomes éruptifs sur les coudes.

- Foie non palpable (grossesse).

- Obésité discrète.

- T.A. : 13-8.

- Dosage biologique des lipides :

- C.T. : 5

- L.T. : 49

- K. : 180

- D.O. illisible

- Par ailleurs, amylasémie normale.

- Mise au régime sans graisse. Un mois après :

- C.T. : 2,30

- L.T. : 10

- K. : 50

- D.O. : 220

- Revue six mois après l'accouchement, régime libre.

- C.T. : 2,20

- L.T. : 24,5

- K. : 110

- D.O. sup. 200

- Non revue depuis.

*Antécédents* : aucun.

*Etude familiale* : non acceptée.

## OBSERVATION N° 30

*Bar... Guy*, 37 ans, électricien

(Malade du Dr G. LAGRUE)

### *H. majeure — Tuberculose traitée*

- A l'âge de 36 ans (août 1962), découverte, devant une asthénie et un amaigrissement croissants, d'une pleurésie séro-fibrineuse et d'une tuberculose pul-

- monaire, bacillifère. Hospitalisation puis sana. Traité par I.N.H. (90 g), streptomycine (150 g), P.A.S. (158 flacons). A la sortie de sana, en mars 1963, on continue l'I.N.H. seul (300 mg/jour) (associé à de la pyridoxine par principe).
- Le 7 juin 1963, voulant reprendre son travail, on fait une mesure de la V.S. qui est accélérée, mais on découvre à cette occasion, pour la première fois, un sérum lactescent.
- L.T. : 80  
C.T. : 9,35  
Protides : 104,75 (31,5 — 73,25)
- Il est mis au régime sans graisses et perd 4 kg. Vu alors par nous en juillet 1963 :
- Pas d'obésité.
  - T.A. : 14-7.
  - Somnolence discrète.
  - Pas de signes d'hypothyroïdie.
  - E.C.G. : ondes T en D3, VF se négativant à l'effort.
  - R.P. : la tuberculose n'a laissé que des images d'allure séquellaire.
  - Recherche de pancréatite.
    - Cadre duodénal : aspect grignoté, filiforme de D2.
    - Amylasémie, lipasémie : normales.
    - Pas de calcifications pancréatiques.
  - Etude du foie :
    - Transaminases, tests de floculation normaux.
    - Bilirubine : 26 mg (13 + 13).
    - Laparo, P.B.F. : normales.
    - B.S.P. : 15° mn : 52 % — 45° mn : 25 %.
  - Bilan glucidique :
    - Hyperglycémie provoquée normale.
    - Epreuve au tolbutamide normale.
  - N.F.S. et V.S. normales.
  - Protides : 80.
  - Bilan lipidique, sous régime sans graisses... et sans alcool :
    - Epreuve à l'héparine (50 mg I.V.) (15 juillet 1963) :
      - To. : 0,67
      - 15° mn : 2,15
      - 30° mn : 1,82
      - 45° mn : 1,20
      - 90° mn : 1,29
  - Les chiffres tombent en dix jours à (16 juillet 1963) :
    - L.T. : 7,50
    - C.T. : 2,10
    - D.O. : 80
    - K. : 27
  - Le malade est alors mis à un régime avec 90 g de graisses désaturées pendant deux mois. Aucun changement.
- L.T. : 6

C.T. : 2

D.O. : 80

K. : 12

- Mis alors à un régime normal. Deux mois après, l'amélioration persiste. En particulier, les T.Gl. sont à 1,70. Et pourtant, il a grossi de plusieurs kilos. Mais il ne boit plus d'alcool. L'I.N.H. a même été repris.

*Antécédents :*

- Très bon mangeur.  
— Ethylisme marqué à la bière depuis le séjour en sana.

*Etude familiale :*

- Cliniquement, rien de notable.  
— Aucun contrôle biologique.

## OBSERVATION N° 31

*B... Jeanne*, née le 26 novembre 1911, P.T.T.

(Malade du Service du Pr F. SIGUIER)

### *H. majeure*

- A l'âge de 43 ans, anémie et ulcère de l'estomac vérifié radiologiquement et traité. A cette époque, on découvre un C.T. à 7,20. Elle suit alors pendant cinq ans un régime plus ou moins pauvre en graisses.  
— A l'âge de 49 ans, devant de nouvelles douleurs épigastriques, de nombreux clichés sont faits (normaux) et on découvre une lactescence sérique. Elle est hospitalisée :

C.T. : 10

L.T. : 94

- On note au cours de son hospitalisation :  
— Un para-psoriasis (pieds).  
— Un très gros foie sans splénomégalie.  
— Pas de xanthomes.  
— Une T.A. à 11,5-7,5 ; un E.C.G. normal.  
— Une anémie à 2,8 millions d'hématies.  
— Une glycémie à 1,44.  
— Un bilan hépatique normal ; une discrète stéatose à la P.B.F.  
— La malade est alors mise au régime sans graisses strict qu'elle suit pendant deux mois.  
On atteint alors le chiffre minimum :  
C.T. : 5,80  
L.T. : 22,1  
— L'anémie se corrige légèrement.

— A cette époque, épreuve à l'héparine (50 mg I.V.) :

To. : 1,49  
 15<sup>e</sup> mn : 8,26  
 30<sup>e</sup> mn : 8,47  
 45<sup>e</sup> mn : 7,14  
 60<sup>e</sup> mn : 7,10  
 90<sup>e</sup> mn : 4,45

— Puis elle relâche son régime et les lipides remontent : nombreux dosages avec grosses fluctuations.

— Finalement, elle est réhospitalisée en janvier 1963 pour douleurs épigastriques, vomissements, asthénie :

— L'examen clinique est identique.

— Les G.R. sont à 3,9 millions, la V.S. à 20-43.

— Le cadre duodénal, l'estomac sont normaux.

— Par ailleurs :

— Epreuve du jeûne (16 janvier 1963) :

|                         | D.O. | K. | C.T. | L.T. | N.E.F.A. |
|-------------------------|------|----|------|------|----------|
| 16 <sup>e</sup> heure : | 340  | 98 | 3,10 | 16,5 | 0,42     |
| 18 <sup>e</sup> heure : | 295  | 95 | 3    | 15   | 0,55     |
| 22 <sup>e</sup> heure : | 280  | 82 | 3    | 15   | 0,66     |
| 24 <sup>e</sup> heure : |      |    |      |      | 0,80     |

— Epreuve au glucagon qui entraîne sur huit heures (par perfusion I.V.) une baisse spectaculaire de lipides :

D.O. : 670 → 160  
 K. : 175 → 65  
 C.T. : 3,80 → 2,60  
 L.T. : 50 → 25  
 Glycémie : 1,10 → 0,58

— Une épreuve à la trioléine et à l'acide oléique marqué : normale.

— Par ailleurs :

— Hyperglycémie provoquée : normale.

— De nombreuses glycémies : normales.

— Une épreuve au tolbutamide :

— En 40 minutes, la glycémie passe de 0,90 à 0,34. Retour à la normale dans les délais.

— Depuis, la malade a été très régulièrement suivie ; sous régime strict, les seules graisses absorbées étant une quantité voisine de 20 g d'huile de maïs pour l'accompagnement des crudités. Les chiffres de lipides restent très élevés. Le 12 juillet 1963, devant des chiffres à :

C.T. : 8,20  
 L.T. : 75  
 T.Gl. : 37,50

on décide un traitement par le glucagon intra-musculaire (8 jours à 2 mg, puis 4 jours à 4 mg). On assiste à une amélioration très nette, même avant l'utilisation de la dose forte, amélioration qui sera encore très bonne huit jours après l'arrêt du traitement.

- Après 8 jours à 2 mg de glucagon :
  - C.T. : 6,30
  - L.T. : 48
  - T.Gl. : 17
- Après 4 jours à 4 mg de glucagon :
  - C.T. : 6,4
  - L.T. : 32
  - T.Gl. : 22,20
- 8 jours après l'arrêt du glucagon :
  - C.T. : 5
  - L.T. : 22
  - T.Gl. : 11
- Depuis cette date, sous régime seul, de nombreux dosages ont été faits.  
Les lipides sont remontés et le minimum obtenu a été :
  - D.O. : 710
  - C.T. : 5
  - L.T. : 32,14
  - K. : 190
  - T.Gl. : 24,20
- Depuis quelque temps, essai de traitement par le nouveau médicament Atromid, qui l'a presque — mais incomplètement — purgée, tandis que chose curieuse, le para-psoriasis disparaissait pour la première fois.

*Antécédents :*

- Aucun de notable.

*Etude familiale :*

- Père décédé (cancer).
- Mère en b.s. non contrôlée.
- Un frère, en b.s., contrôlé :
  - C.T. : 2,75
  - L.T. : non faits
- Un fils de 21 ans, en b.s., contrôlé normal.

## OBSERVATION N° 32

*Bou... Claudine, 29 ans*

### *H. majeure — Diabète lipo-atrophique*

Cette observation très privilégiée a fait l'objet :

- D'un *Mémoire* à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris : G. BOUDIN, J.-L. DE GENNES, B. PÉPIN, R. BARRAINE et H. SALTIEL, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1963, 114, n° 11, 895-918.
- De la *Thèse de Doctorat en Médecine* de H. SALTIEL, Paris, 1964.

Elle se trouve entièrement étudiée dans ces deux publications.

Rappelons que son père a des chiffres anormaux de lipides :

C.T. : 3,2

Graisses neutres : 6,06

Ph.L. : 2,47

U.F.A. : 0,88

D.O. : 90

### OBSERVATION N° 33

*Bul... Jean, né le 4 avril 1960*

(Malade du Dr GABICAN — Service du Pr ROYER)

#### *H. majeure — Enfant de 2 mois*

— A 1 mois et 20 jours, épisode de fièvre à 40°, vomissements, diarrhée aiguë. On découvre, lors d'une pose de perfusion, un sang anormal. Le sérum est crémeux :

L.T. : 80 (Centre Hospitalier du Havre)

— Après réhydratation et guérison de la diarrhée, est hospitalisé à Paris.

— L'examen clinique est normal.

— Epreuve à l'héparine (10 mg I.V.) :

|                    |               |       |
|--------------------|---------------|-------|
| L.T. : 25,5        | 1 heure après | 21,5  |
| C.T. : 2,4         |               | 2,15  |
| Ph.L. : 80         |               | 66    |
| N.E.F.A. : 980 mEq |               | 6.200 |

— Mis alors à un régime sans graisses. En 11 jours :

L.T. : 6

C.T. : 2,35

-- Par ailleurs, on note :

— Hyperplaquettose (entre 500.000 et 800.000) qui ne sera jamais expliquée.

Tous les autres examens hématologiques étant normaux en dehors d'une petite anémie normochrome.

— Digestion des graisses normale.

— Cycle glycémique normal.

— Rendu aux parents avec prescription d'un régime pauvre en graisses.

— Réhospitalisé à l'âge de 18 mois. Le régime a été mal suivi.

— Enfant chétif (8,5 kg, 78 cm), pâle.

— Quelques xanthomes éruptifs au niveau des coudes et des genoux.

— F.O., E.C.G. normaux.

— 450.000 plaquettes sans autres anomalies (activité plaquettaire, Biggs-plaquettes normaux).

— Glycémie : 0,44

— Lipides :

L.T. : 18

C.T. : 2,85

- Nouvelle prescription de régime.
- Réhospitalisé à l'âge de trois ans. Nombreux examens complémentaires :
  - Glycémie : 0,60 et 0,80.
  - Hyperglycémie provoquée : normale.
  - Epreuve au glucagon (5 mg I.V. perfusés en 6 heures) :
    - To. : 0,50 glucose g %<sub>00</sub>
    - 2<sup>e</sup> heure : 1
    - 4<sup>e</sup> heure : 0,62
    - 6<sup>e</sup> heure : 0,37
    - 8<sup>e</sup> heure : 0,25
  - Amylasémie : normale.
  - Clearance créatinine : 74 ml/mn et 96 ml/mn.
- Quant au métabolisme lipidique :
  - Dosage des graisses dans les selles en acide stéarique par 24 heures (Docteur GOIFFON) :
    - Ac. gras totaux : 0,66 g
    - Savons et ac. gras : 0,45 g
    - Graisses neutres : 0,21 g
  - ... sous régime normal.

a) Régime normal du 21 novembre 1962 au 13 décembre 1962.

- Le 26 novembre 1962 (Docteur BEAUMONT) :

C.T. : 4,35 (Delsal)  
C.T. : 3,40 (Grigault)  
L.T. : 47,6  
T.Gl. avant héparine : 26,4  
T.Gl. après héparine I.V. : 28  
Phospholipides : 6,25  
Carotène : 120  $\gamma$   
Vitaminémie A : 183 U.I.

- Lipidogramme ce même jour :

|                  | $\rho$ | $\alpha$ | $\beta$ | R    |
|------------------|--------|----------|---------|------|
| Avant héparine : | 0,46   | 1,20     | 11,55   | 8,30 |
| Après héparine : | 1      | 1,05     | 16,05   | 8,45 |

- Le 5 décembre 1962 (Docteur BEAUMONT), épreuve d'hypervitaminémie A provoquée :

0 heure : 183 U.I. de vitamine A  
6 heures : 2.225  
9 heures : 3.667  
24 heures : 2.101  
72 heures : 422

b) Du 13 décembre 1962 au 5 mars 1963, régime à 10 g de lipides.

- Le 17 décembre 1962 :

C.T. : 2,50  
L.T. : 13

— Le 14 janvier 1963 (Docteur BEAUMONT) :

C.T. : 4

L.T. : 22

T.Gl. : 8,24

Ph.L. : 5,50

— Ce même jour, épreuve à l'héparine :

|                  | $\rho$ | $\alpha$ | $\beta$ | R    |
|------------------|--------|----------|---------|------|
| Avant héparine : |        | 1,40     | 15,65   | 4,78 |
| Après héparine : | 0,58   | 0,46     | 14,20   | 4,45 |

— Le 28 janvier 1963 (Docteur BEAUMONT), nouvelle épreuve :

T.Gl. avant héparine : 2

T.Gl. après héparine (15 mn) : 1,84

Ac. gras libres avant : 232

Ac. gras libres après (15 mn) : 328

|                  | $\rho$ | $\alpha$ | $\beta$ | R    |
|------------------|--------|----------|---------|------|
| Avant héparine : | 0,70   | 1,05     | 11,65   | 1,65 |
| Après héparine : | 0,75   | 1,20     | 11,40   | 1,40 |

— Le 25 février 1963 (Docteur LAUDAT), nouvelle épreuve avec 10 mg d'héparine I.V. :

N.E.F.A. T0 : 1,49 mEq/litre

T1 : 1,43

T2 : 1,32

c) Du 5 mars 1963 au 18 avril 1963, régime à 5 g de lipides.

— Le 26 mars 1963 (Docteur LAUDAT), après 10 mg I.V. d'héparine :

N.E.F.A. T0 : 0,37

15 mn : 0,94

30 mn : 0,82

45 mn : 0,71

— Le 15 mars 1963, une épreuve au glucagon avait été faite :

N.E.F.A. T0 : 1,34

T1 : 1,34

T2 : 1,05

T3 : 2,28

T4 : 2,35

d) Du 18 avril 1963 au 21 mai 1963, régime à 5 g de lipides plus 15 g d'huile de maïs.

— Le 1<sup>er</sup> avril 1963 (Docteur LAUDAT), après 5 mg I.V. d'héparine :

N.E.F.A. T0 : 0,50

15 mn : 1,14

30 mn : 1,21

45 mn : 0,81

— Le 30 avril 1963 (Docteur LAUDAT) :

L.T. : 15,47

T.Gl. : 9,42

— Sortant avec régime sans graisses.

*Etude familiale :*

- Père, en b.s., contrôlé :  
C.T. : 2,20  
L.T. : 4,50
- Mère, en b.s., contrôlée :  
C.T. : 2,48  
L.T. : 5,50
- 7 frères et sœurs non contrôlés.

OBSERVATION N° 34

Cam... Jean, 40 ans, plombier

(Malade du Service du Pr DOMART, Hôpital A. Chantin)

*H. majeure*

- Hospitalisé parce que :
  - Depuis trois mois : nausées, anorexie, dégoût des viandes, amaigrissement (12 kg), crampes nocturnes dans les mollets et cauchemars.
  - Depuis une semaine, douleurs épigastriques permanentes à type de brûlures.
- Cliniquement, on trouve :
  - Un gros foie non douloureux, élastique.
  - Un cœur normal.
  - Une T.A. à 15-9.
  - Un état fébrile à 38°5 qui cède en deux jours.
- Mais on découvre un sérum lactescent et :
  - C.T. : 8,40
  - L.T. : 50
- De nombreux examens complémentaires sont alors faits :
  - Examens hématologiques :
    - Anémie discrète autour de 3,5 millions d'hématies qui va persister plusieurs semaines.
    - Pas d'anomalies de la formule blanche. Pas d'hématies ponctuées.
    - V.S. accélérée : 40-80.
  - De très nombreux examens complémentaires que l'on ne peut détailler ici ont alors été faits au C.R.T.S., à l'Hôpital Saint-Antoine (Docteur DREYFUS) et on a conclu à une hémolyse.
- Recherche d'une pancréatite :
  - Pas de calcifications pancréatiques.
  - Cadre duodénal normal.
  - Biligraphie : grosse vésicule se vidant mal. Le cholédoque n'est pas vu.
  - Amylasémie et amylasurie normales (mais 15 jours après l'arrivée du malade).

- Bilan hépatique non fait (sérum lactescent).
- Tubage après histamine : normal.
- Métabolisme glucidique :
  - Hyperglycémie provoquée normale.
  - Test au tolbutamide I.V. normal.
- Le malade sort toujours légèrement anémique avec :
  - C.T. : 2,85
  - L.T. : 11alors que le régime était le régime « normal » de l'Assistance Publique.
- Revu seulement un an plus tard, en bon état général.  
Reboit :

|              |      |               |
|--------------|------|---------------|
| C.T. : 4     | puis | C.T. : 4      |
| L.T. : 17,5  |      | L.T. : 16,7   |
| D.O. : 260   |      | D.O. : 245    |
| K : 115      |      | K : 90        |
| T.Gl. : 4,90 |      | T.Gl. : 9,23  |
|              |      | U.F.A. : 0,88 |
- Actuellement, un traitement par l'Atromid a été mis en route.

*Antécédents :*

- Doigts palmés (opéré).
- Fort mangeur.
- Ethylisme majeur à la bière : 2 à 3 litres.
- Dépression nerveuse deux ans avant le début des troubles.

*Etude familiale :*

- G.P.M. décédé à 88 ans. Pas de maladie connue.
- G.M.M. non connue du malade.
- Père séparé.
- Mère, 68 ans, en b.s., non contrôlée.
- Un demi-frère, par la mère, b.s., non contrôlé.
- Un frère, également palmé, contrôlé strictement normal.

## OBSERVATION N° 35

*Cau... Charles, 51 ans, ajusteur*

*H. majeure — H.T.A. et décès*

- En juin 1959, à l'âge de 49 ans, devant le cortège de signes fonctionnels habituels, découverte d'une H.T.A. à 23 de maxima, puis d'anomalies lipidiques :
  - C.T. : 5
  - L.T. : 44

- Après un an et demi de régime mal suivi et de divers traitements à visée anticholestérolémiantes sans grands effets, il est hospitalisé en février 1961 :
  - Examen clinique négatif, obésité.
  - E.C.G. et fonds d'yeux normaux.
  - Glycémie : 1,06 ; H.G.P. : normale supérieure.
  - I 131 : saturation d'origine indéterminée.
  - C.T. : 6
  - L.T. : 44
  - D.O. : 600
- Mis alors au régime hypocalorique, sans graisses, et en trois mois les lipides baissent pour atteindre finalement :
  - D.O. : 105
  - C.T. : 2,60
  - L.T. : 11
- Il élargit malheureusement le régime et les lipides remontent, et il reprend du poids.
- Réhospitalisé en février 1962 :
  - T.A. : 20-13, dyspnée d'effort, céphalées postérieures.
  - Tension artérielle rétinienne : 50.
  - E.C.G. normal.
  - Fond d'œil : signes du croisement.
  - Aucun signe d'hypothyroïdie.
  - I 131 courbe plate avec maximum à 9,7 % à la septième heure, test au thiocyanate négatif, iodémie protidique supérieure à 30  $\gamma$ .
  - U.I.V. normale (après I 131).
- Mais régime toujours élastique et on atteint :
  - C.T. : 6,20
  - L.T. : 62,4
  - D.O. : illisible
- Nouvelle hospitalisation en juin 1962 :
  - Toujours dyspnée d'effort, céphalées postérieures, somnolence.
  - Poids stable (90 kg).
  - T.A. : 23-15.
  - T.A.R. : 60.
  - Fonds d'yeux : artères sinueuses, brillantes.
  - Electroencéphalogramme normal avant et après compression carotidienne.
  - H.G.P. : normale. Test au tolbutamide : normal.
  - Bilan hépatique et pancréatique normal.
  - Bilan lipidique :
    - L.T. : 44,25
  - Epreuve du jeûne :
    - N.E.F.A. 16<sup>h</sup> : 0,71
    - 18<sup>h</sup> : 0,76
    - 20<sup>h</sup> : 0,58
    - 22<sup>h</sup> : 0,70

- Epreuve à l'héparine (50 mg I.V.) quelques jours plus tard avec ébauche de rémission :

N.E.F.A. 0 : 0,47  
15 mn : 7,56  
30 mn : 9,68  
45 mn : 11,14  
60 mn : 10,70  
90 mn : 8,80

- Nouvel essai de persuasion : régime sans graisses. Encore mal suivi. Aucun résultat. On essaie de substituer aux 100 g de graisses saturées qu'il prend, 100 g d'huile désaturée. Aucun résultat.  
— Décès brutal le 9 novembre 1963 : O.A.P. ?

*Etude familiale :*

- Rien de notable chez les ascendants, non contrôlés.  
— Six enfants, en b.s., non contrôlés, sauf une fille :  
C.T. : 2,70  
L.T. : 9

OBSERVATION N° 36

*Cav... André*, né le 26 mars 1927, fumiste

(Malade du Service du Pr FAQUET)

*H. majeure — Coronarite ?*

- A l'âge de 33 ans, O.A.P. inaugurant la maladie. Il est admis à Tenon où l'on découvre une insuffisance ventriculaire gauche avec gros trouble de la repolarisation de type ischémique. Ni H.T.A., ni valvulite. A cette date :

L.T. : 9,50  
C.T. « accidenté »  
Augmentation des  $\beta$ -lipoprotéines à l'électrophorèse

- Mais cinq ans plus tard :

L.T. : 42  
C.T. : 8,80  
K. : 277

- Vu par le Docteur DE GENNES, en 1961 :

— Obésité : 80 kg pour 171 cm. A d'ailleurs pesé jusqu'à 90 kg.  
— T.A. : 12-8.

Etait sous régime sans graisses depuis cinq mois, et d'ailleurs :

L.T. : 6,5  
C.T. : 2,10  
D.O. : 80

- Glycémie : 0,90

-- Epreuve à l'héparine :

T0 : 0,58

15° mn : 3,65

30° mn : 2,82

45° mn : 2,81

60° mn : 2,08

90° mn : 1,68

— Perdu de vue, une convocation fin 1963 nous permet d'apprendre son décès, mais sa femme ne répond pas à une demande de détails.

*Antécédents :*

— Très gros mangeur.

— Ethylisme (vin).

— A noter qu'un contrôle prénuptial, cinq ans avant l'O.A.P., n'avait pas révélé de lactescence sérique.

*Etude familiale :*

— Père, 65 ans, b.s., non contrôlé.

— Mère, décédée à 60 ans, cardiaque sans angor.

— 7 frères et sœurs, en b.s., non contrôlés.

— 2 enfants, en b.s., non contrôlés.

## OBSERVATION N° 37

*Chr... Stéphane, né le 27 décembre 1960*

(Malade du Dr REY — Service du Pr LAMY)

*H. majeure — Enfant de 2 ans — Histiocytose « X »*

— Depuis l'âge de 11 mois, mastoïdites droites à répétition, mauvais état général, plusieurs mœléna.

— A l'âge de 21 mois, hospitalisé en très mauvais état général, fébrile, en O.R.L. aux Enfants-Malades, puis dans le Service du Professeur LAMY quand on découvre :

· Des xanthomes éruptifs interdigitaux, aux plis de flexion des poignets, aux genoux, aux pieds, accompagnés de dépôts xanthomateux sur la paupière inférieure droite.

· Un gros foie, dur, irrégulier sans splénomégalie, avec bilan hépatique normal.

· Pas de syndrome polyuro-polydypsique.

— Des lacunes crâniennes et une lyse d'une côte.

· Un aspect miliaire des deux champs pulmonaires.

— Et enfin :

L.T. : 23

C.T. : 6,66

— Une biopsie gingivale apporte un diagnostic : « Histiocytose X (granulome éosinophile ou xanthomatose de Hand-Schuller-Christian) ».

a) Le malade est mis au traitement :

— Cortancyl : 15 mg

— Régime apportant 18 g de graisses.

On assiste à une transformation clinique considérable. Seuls les xanthomes ne se modifient pas. Pendant un mois, de nombreux examens vont être faits :

α) Etude hépatique :

— Bilan biologique :

B.S.P. 5 mn : 42 mg

10 mn : 19 mg

15 mn : 15 mg

Transaminases S.G.P.T. : 320 U.F.

Tests de floculation : normaux

— Ponction-biopsie : « Localisation hépatique très localisée d'une histiocytose ».

β) Etude pancréatique :

— Amylasémie : 46 U.S.

— Radio avec insufflation : rien de visible.

— Hyperglycémie provoquée plate :

T0 : 0,73

15 mn : 1

30 mn : 0,97

60 mn : 0,81

90 mn : 0,73

120 mn : 0,81

150 mn : 0,65

— Graisses dans les selles : 88 % des graisses ont été absorbées.

γ) Bilan lipidique :

— En 40 jours, les lipides passent à :

C.T. : 3,8

L.T. : 16,6

— Trois jours après ce dosage :

Carotène : 438 γ %

Vitamine A : 308 U

— Ultra-centrifugation (rémission) :

|        | Chylo-microns | β-l. | β-L. | α-l.P. |
|--------|---------------|------|------|--------|
| L.T. : | 1,28          | 1,56 | 6,94 | 0,60   |
| C.T. : | 0,32          | 0,56 | 2,56 | 0,35   |

— Epreuve à l'héparine (10 mg I.V.) :

N.E.F.A. T0 : 0,35

15 mn : 2,43

30 mn : 2,55

45 mn : 1,84

60 mn : 0,78

90 mn : 0,57

- b) On passe alors à un régime comprenant 37 g de graisses (5 décembre 1962 - 3 janvier 1963) et on note :

C.T. : 4,50

L.T. : 18,7

Coefficient d'absorption des graisses du régime : 84 %, puis 81 %

- c) Même régime, mais seulement 10 mg de cortancyl avec 4 puis 12 comprimés d'extraits pancréatiques (3 janvier 1963 - 25 janvier 1963), puis avec 2 dycho-  
lium (25 janvier 1963 - 30 janvier 1963) :

C.T. : 5,4

L.T. : 20,7

Coefficient d'absorption des graisses : 76 %, 77 %, 81 %, 73 %, 81 %

- d) Puis le cortancyl est baissé à 7,5, puis 5 mg, tandis que l'on étudie les effets d'un régime sans graisses (Pennac écrémé), puis d'un régime avec 35 g d'huile d'arachide, puis 35 g d'acides gras (20 mars 1963 - 3 avril 1963).

— Les lipides sanguins restent stables.

— La stéatorrhée est moins importante. L'apport d'acides gras fait légèrement baisser le coefficient d'absorption.

(Par ailleurs, un tubage duodénal après sécrétine n'est en rien comparable au même tubage fait chez une fibrose pancréatique.)

- e) Le cortancyl est alors arrêté progressivement (10 avril 1963).

-- Les L.T. augmentent :

C.T. : 11,6

L.T. : 47,3

— Un petit ictère apparaît (S.G.P.T. à 175 U.F.).

— Une ponction-biopsie montre une sclérose insulaire extensive non inflammatoire. Pas de stéatose.

- f) Une épreuve au glucagon I.M. (1 mg par jour pendant 9 jours) ne modifie en rien le chiffre des lipides. La glycémie à jeun passe de 0,75 à 1,25 le neuvième jour.

- g) L'enfant est alors remis au cortancyl (10 mg). Le régime depuis la fin de l'épreuve aux acides gras comporte : Pennac écrémé, légume, farine, hyperprotidine, huile d'arachide.

En un mois, sous cortancyl, les lipides baissent régulièrement pour aboutir à :

C.T. : 3

L.T. : 19,9

- h) L'enfant est alors mis à un régime sans graisses strict (1,7 g/ 24 heures) (du 2 juin 1963 au 13 juin 1963). Chiffres inchangés.

- i) Mis alors à un régime normal (32 g de graisses par 24 heures). Tout en continuant le cortancyl : chiffres inchangés. A cette époque, est faite une nouvelle ultra-centrifugation :

|           | C.T.  | C. estérifié | L.T.  | T.Gl. |
|-----------|-------|--------------|-------|-------|
| 1006 :    | 8,76  | 1,27         | 38,51 | 12,30 |
| 1019 :    | 0,32  | 0,24         | 1,35  | 0,67  |
| 1063 :    | 0,77  | 0,24         | 2,35  | 1,28  |
| Sér. tot. | 14,24 | 1,82         | 40,45 | 14,40 |

j) Réhospitalisé fin 1963.

— Va assez bien.

— Facies cortisonique.

— Xanthomes : ceux des pieds ont diminué, les autres ont augmenté.

— Le foie est inchangé (P.B.F. : par contre, fibrose considérable). On perçoit le pôle inférieur de la rate.

C.T. : 6,7

L.T. : 28,3

k) Le 23 novembre 1963 :

C.T. : 17

L.T. : 65,5

#### *Antécédents :*

— Né à terme sans histoire : 7 livres (menace d'avortement à 3 mois 1/2 ?).

— Vaccinations : variole. D.T.-Coq-Polio.

— Jamais de vitaminothérapie.

#### *Etude familiale :*

— Père, en b.s., non contrôlé.

— Mère, en b.s., contrôlée normale.

— Fils unique.

## OBSERVATION N° 38

*Fer... Jacques*, né le 8 mars 1941, conducteur d'appareil

(Malade du Dr TOMASET, Lyon)

### *H. majeure*

— Depuis juillet 1963, anesthésie croissante, vomissements alimentaires et bilieux, céphalées, sueurs permanentes, amaigrissement (96 → 73 kg). Pas de diarrhée, de selles sanglantes, d'ictère, de somnolence.

— Hospitalisé pour la première fois le 16 septembre 1963 à l'Hôpital de l'Antiquaille (Lyon), où l'on note :

— Un gros foie avec bilan normal.

— Des anomalies lipidiques :

C.T. : 5,34

L.T. : 25

Sérum lactescent

— Des corps biréfringents dans les urines, 2,50 g% d'albumine dans les urines, une urée sanguine à 0,11.

— Mis au régime sans graisses (... et sans alcool) et :

C.T. : 2,45

L.T. : 4,60, puis quelques jours après 6 et 5,80

- Relâche son régime à la sortie et nouvelle rechute clinique et biologique :
  - C.T. : 5,35
  - L.T. : 27
- Finalement adressé en janvier 1964 au Docteur J.-L. DE GENNES.
  - Pas de xanthomes.
  - Gros foie, non dur.
  - Obésité.
  - T.A. : normale.
  - E.C.G. : normal.
  - Etude hépatique :
    - Bilan biologique : normal.
    - Laparoscopie : foie d'allure normale.
    - P.B.F. : stéatose marquée, pure.
    - Fer sérique : 122  $\gamma$ .
    - Radio des voies biliaires : normale.
  - Etude pancréatique :
    - Cadre duodénal normal.
    - Pas de calcifications.
    - Amylasémie : 80 U.S.
    - Epreuve à la trioléine marquée : normale.
  - Bilan rénal :
    - Normal.
    - Sauf une albuminurie à 1 g/24 heure.
    - Rouge Congo normal.
  - Métabolisme glucidique :
    - Hyperglycémie provoquée plate.
  - Métabolisme lipidique :
    - A l'arrivée :
    - C.T. : 7,10
    - L.T. : 56
    - K. > 200
    - D.O. illisible
    - T.Gl. : 44,04
- On le laisse au régime normal de l'Assistance Publique (... mais sans alcool) et en 20 jours :

|              |    |             |
|--------------|----|-------------|
| C.T. : 2,88  | et | C.T. : 3,12 |
| L.T. : 10,33 |    | L.T. : 9,03 |
| T.Gl. : 5,20 |    |             |

A cause d'un état dépressif (causé par l'éloignement familial), on est obligé de laisser sortir le malade sans avoir pu faire une nouvelle hyperglycémie provoquée, un test au tolbutamide, une épreuve à l'héparine.

*Antécédents :*

- Gros mangeur : charcuterie, œufs (12 par jour!).
- Ethylisme majeur : vin : aux repas ; bière : 2 litres ; « Ricard », 5 à 6 par jour.
- Peut-être hémorragie méningée ou méningite à l'âge de 11 ans.

- Jamais d'ictère.
- Rien de noté aux visites d'embauche.

*Etude familiale :*

- G.P.P. : hémiplegie à 65 ans. Pas de diabète, pas d'angor. Non contrôlé.
- G.M.P. : diabétique. Décédée : coma diabétique.
- G.P.M. : obèse. Diabétique. Décédé à 44 ans d'infarctus du myocarde.
- G.M.M. : angor. Décédée à 66 ans d'un infarctus du myocarde.
- Dans les arrière-grands-parents, du côté maternel, on note deux diabétiques.
- Père, 55 ans : diabétique. Le C.T. dosé à Lyon serait normal. Obèse.
- Mère, 49 ans, en b.s., contrôlée. C.T. : normal.
- 2 frères et 1 sœur, en b.s., l'un des frères a été contrôlé à Lyon. Serait normal.

OBSERVATION N° 39

*Gab... Georges*, né le 11 décembre 1919, électricien

(Malade du Service du Pr DOMART)

*H. majeure*

- Vers le milieu de l'année 1962, apparition d'une asthénie qui va croissant, de somnolence, de selles pâteuses (mais de fréquence normale) et d'un amaigrissement important qui va atteindre 10 kg au bout de six mois. Ne consulte qu'en octobre :
  - Transit baryté et lavement baryté normaux.
  - Anémie discrète, hypochrome à 3,3 millions de globules rouges.
  - Sérum lactescent, ce qui amène le dosage du C.T. : 10.
  - Puis C.T. : 12,80, et L.T. : 40.
- Hospitalisé alors à Antoine-Chantin où il est montré au Docteur J.-L. DE GENNES, fin octobre 1962 :
  - Pas de xanthomes.
  - Gérontoxon partiel, symétrique.
  - Gros foie élastique (20 cm).
  - T.A. : 9,5-5,5
  - E.C.G. : normal.
  - Ponction sternale : pas de cellules graisseuses.
  - Recherche de pancréatite :
    - Pas de calcifications.
    - Cadre normal. Noter la permanence d'une petite tache barytée à hauteur de l'Oddi.
    - Amylasémie normale.
    - Epreuve à la trioléine et à l'acide oléique marqués : normale.

- N.F.S. : anémie qui va se réparer progressivement. Apparemment, pas d'hémolyse (bilirubine, fer sérique normaux).
- Bilan hépatique normal.
- Hyperglycémie provoquée normale.
- Métabolisme lipidique (sous régime normal) :

|              |                  |
|--------------|------------------|
| C.T. : 3,45  | puis C.T. : 2,15 |
| L.T. : 15,40 | L.T. : 9,2       |
- Sortant avec régime normal.
- Revu le 21 mars 1963 :

|             |
|-------------|
| C.T. : 7,60 |
| L.T. : 45   |
- Hospitalisé alors à la Pitié en avril.
  - Cliniquement, rien de nouveau.
  - E.C.G. avant et après effort : normal.
  - N.F.S. : 3,9 millions de globules rouges.
  - H.G.P. : normale.
  - Bilan pancréatique :
    - Amylasémie : 60 U.S.
    - Cadre duodénal : « Altération du relief muqueux avec aspect raboté du bord interne en faveur d'une pancréatite. Diverticule de D2 ? ».
  - Biligraphie : normale.
  - Bilan hépatique :
    - Transaminases normales.
    - Bilirubine : 20 mg.
    - B.S.P. : normale.
  - Bilan lipidique :

|            |
|------------|
| D.O. : 850 |
| C.T. : 4   |
| L.T. : 35  |
| K. : 750   |
- Mis alors à un régime à moins de 15 g de graisses. Le malade ne perd pas de poids, mais les lipides baissent, et quinze jours plus tard :

|             |
|-------------|
| D.O. : 80   |
| C.T. : 2,10 |
| L.T. : 6    |
| K. : 24     |
- A signaler, quatre jours avant ce bilan, une poussée thermique avec diarrhée. Les L.T. étaient ce jour-là à 9.
- Sortant avec régime sans graisses, plus 2 cuillerées à soupe d'huile Diethelbach et 25 g de Régilip.
- Pendant deux mois, la rémission persiste. Mais le 15 juillet 1963, sans écart de régime, amorce de rechute :

|              |
|--------------|
| D.O. : 130   |
| C.T. : 2,50  |
| L.T. : 13,50 |

— Part en vacances, commet des excès, reprend le régime au retour, mais en septembre, sans signes fonctionnels :

D.O. : 1,900

C.T. : 5,78

L.T. : 41,2

T.Gl. : 12,9

K. : 180

— Depuis, malgré le régime, les L.T. restent entre 9 et 16.

— Le 18 décembre 1963 :

C.T. : 2,88

L.T. : 9,22

T.Gl. : 4,41

*Antécédents :*

— Pas d'éthylisme.

*Etude familiale :*

— Père, 82 ans, opéré des voies biliaires (?), contrôlé :

C.T. : 2,76

L.T. : 7,50

— Mère, 78 ans, en b.s., contrôlée :

C.T. : 2,80

L.T. : 7,00

— 5 frères et sœurs dont 4, en b.s., ont été contrôlés :

|        |      |      |      |      |
|--------|------|------|------|------|
| C.T. : | 3,00 | 2,58 | 2,42 | 2,15 |
|--------|------|------|------|------|

|        |      |      |      |   |
|--------|------|------|------|---|
| L.T. : | 6,00 | 6,00 | 6,50 | ? |
|--------|------|------|------|---|

— 2 enfants en b.s., contrôlés :

|        |      |      |
|--------|------|------|
| C.T. : | 2,24 | 2,06 |
|--------|------|------|

|        |      |      |
|--------|------|------|
| L.T. : | 6,00 | 5,50 |
|--------|------|------|

## OBSERVATION N° 40

*Ger... Olivier*, né le 13 novembre 1913, mécanicien

(Malade du Dr SLAMA, C.E.F. de la F.M.S.)

### *H. majeure*

— A partir de l'âge de 30 ans, fort mangeur, commence à prendre du poids, si bien qu'en 1950 il pèse 93 kg pour 168 cm.

— En 1961, suit un régime qui lui fait perdre 10 kg.

— En juin 1963, à l'âge de 50 ans, apparaissent des douleurs épigastriques à type de torsion et de brûlures avec pyrosis, intolérance gastrique. Par ailleurs,

asthénie, somnolence. Une radio d'estomac est normale. Tout cède en une semaine, mais des dosages biologiques peu de temps après révèlent :

N.F.S. : 3,9 millions de globules rouges

C.T. : 2,36

L.T. : 12,75

— En septembre, check-up au C.E.F. :

C.T. : 6,08

L.T. (six jours après) : 48 avec lactescence du sérum

Lipémie rétinienne.

Glycémie : 1,19

H.G.P. avec flèche à 2,28

E.C.G. : normal

— Mis au régime sans graisses et...

— Envoyé alors en décembre au Docteur J.-L. DE GENNES :

— 77,5 kg.

— Hypertrophie parotidienne.

— T.A. : 15-9.

— Contrôle biologique :

C.T. : 2,20

L.T. : 6,25

D.O. : 80

K. : 22

T.Gl. : 1,85

U.F.A. : 1,23

— Acide urique : 71 mg.

— Il est alors maintenu au régime sans graisses. Mais petit à petit, les dosages montrent l'élévation des lipides (le régime était-il suivi ?) et l'on aboutit (9 mars 1964) à :

C.T. : 8,16

L.T. : 50,14

T.Gl. : 25,38

*Antécédents :*

Oreillons à 29 ans avec orchite double, sans pancréatite évidente.

*Etude familiale :*

Rien de notable. Personne n'a été contrôlé.

## OBSERVATION N° 41

Gue... André, né le 21 février 1908, emballeur

(Malade du Pr agrégé CANIVET)

### *H. majeure — Diabète*

— En 1957, à l'âge de 49 ans, à un examen systématique, découverte d'un diabète (rien l'année précédente). A partir de cette époque, le malade est traité

- par régime (mal suivi) et par toute la gamme des hypoglycémiantes de synthèse à doses variables. En tous cas, jamais ce diabète ne sera correctement équilibré. (Jamais de cétose.)
- Dès cette époque, on note des anomalies lipidiques. C.T. : 3,29.
  - Des dosages sont faits régulièrement. Le C.T. est toujours élevé jusqu'en mars 1960 où il est trouvé à 2. Mais trois mois plus tard, coïncidant avec une période de relative équilibration du diabète, le C.T. est à 6.
  - A cette époque, on constate par ailleurs :
    - Un gros foie.
    - Une T.A. à 18-12.
    - Une abolition des achilléens.
    - Un fond d'œil normal.
    - A l'E.C.G. : des ondes T1 et T VL négatives.
    - Amylasémie : normale.
  - Le premier dosage des L.T. est fait en septembre 1960 :
    - C.T. : 5,10
    - L.T. : 20
  - A partir de ce moment, pendant plusieurs années, on dispose de très nombreux dosages et il est frappant de constater l'absence de parallélisme entre les troubles du métabolisme glucidique et les anomalies lipidiques.
    - Chiffre maximum atteint :
      - C.T. : 10,72 (10 avril 1961)
      - et
      - L.T. : 52,80 } 8 octobre 1963
      - C.T. : 4,20 }
    - Chiffre minimum atteint :
      - C.T. : 3,20 } 10 mai 1961
      - L.T. : 12 }
      - D.O. : 105 }
      - et
      - C.T. : 2,30 } 3 novembre 1962
      - Glycémie : 2,10 }
  - Vu par nous pour la première fois le 14 octobre 1963 :
    - L'apport quotidien en graisses est autour de 55 g.
    - T.A. : 16-10.
    - Fond d'œil : rétinopathie.
    - Par ailleurs : rien de particulier.
    - Dosages :
      - D.O. : 1.000
      - C.T. : 3,30
      - L.T. : 25,25
      - K. : 130
      - U.F.A. : 1,02
      - T.Gl. : 17,73
      - Glycémie à jeun : 1,82
      - Glycosurie : 4,5 g par 24 heures

- Mis alors à un régime n'excluant pas les graisses, réduit en hydrates de carbone, avec diabinese. Deux semaines plus tard, malaises hypoglycémiques et :

D.O. : 550  
C.T. : 4,10  
L.T. : 22,36  
T.Gl. : 15  
Glycémie à jeun : 0,62  
Glycosurie des 24 heures : 0

- En définitive, le malade est mis au niveau produit Atromid et on assiste à une baisse spectaculaire des lipides en un mois :

D.O. : 80  
C.T. : 2,60  
L.T. : 8,90  
T.Gl. : 2,82

*Antécédents :*

- Pas d'éthylisme.

*Etude familiale :*

- Aucun diabétique ou vasculaire connu.  
— Personne n'a été contrôlé.

## OBSERVATION N° 42

*Her... Edmond, 35 ans, sculpteur*

(Malade du Dr J.-P. CAMUS et du Service du Pr F. SIGUIER)

### *H. majeure*

- En 1957, à l'âge de 29 ans, check-up au C.E.F., parce que depuis plusieurs années très vagues douleurs précordiales non liées à l'effort ou de l'hypochondre gauche.

C.T. : 4  
L.T. : 30  
E.C.G. normal

- Est alors hospitalisé à l'Hôpital Tenon où on constate une hépatomégalie et où il est mis à un régime sans graisses qui, en trois mois, normalise complètement les lipides sanguins.

- Depuis, est contrôlé régulièrement, sous régime en principe pauvre en graisses, en réalité voisin de la normale.

Maximum atteint (juillet 1963) :  
C.T. : 3,25  
L.T. : 15  
Minimum atteint :  
C.T. : 2,5  
L.T. : 10

- Le foie a diminué de volume.
- Dernier E.C.G. normal.

*Antécédents :*

- Primo-infection à l'âge de 11 ans.
- Adénites tuberculeuses à 24 ans (pas d'I.N.H.).
- Pas d'éthylisme, pas d'obésité, mais a toujours eu des régimes très gras avant 1957.

*Etude familiale :*

- Père décédé d'infarctus du myocarde à 40 ans. Angineux plusieurs années avant.
- Mère, 63 ans, en b.s., non contrôlée.
- Un frère et une sœur, en b.s., contrôlés. L.T. : normaux.
- 2 enfants non contrôlés.
- Du côté de la mère, 10 oncles et tantes en b.s.
- Du côté du père, 3 oncles et 1 tante décédés d'infarctus, avant 50 ans. Un oncle de 76 ans, en b.s.

## OBSERVATION N° 43

*Imf... Charles, 45 ans, plombier*

*H. majeure — Insuffisances thyroïdienne  
et cortico-surrénale primaires — Vitiligo familial — Goutte*

- Cette observation a déjà été publiée : J. DECOURT, J.-L. DE GENNES, J.-P. MICHARD, Mlle J. TRUFFERT, *Annales d'Endocrinologie*, Paris, 1963, 24, n° 3, 397-419.
- Il est nécessaire d'ajouter malgré tout que le malade a été régulièrement suivi depuis et que les anomalies biologiques ont persisté.
  - Maximum atteint (10 septembre 1962) :
    - D.O. : 1.500
    - C.T. : 2,50
    - L.T. : 31
    - K. : 190
  - Minimum atteint (1<sup>er</sup> décembre 1962) :
    - D.O. : 200
    - C.T. : 2,80
    - L.T. : 10
    - K. : 60
- Dernier dosage le 7 décembre 1963 :
  - D.O. : 380
  - C.T. : 3,60

L.T. : 18,90

T.Gl. : 8,69

K. : 140

*Etude familiale :*

— Le fils du malade a été examiné et contrôlé : normal.

OBSERVATION N° 44

*Jou... Charles, 45 ans, ouvrier*

*H. modérée — Diabète*

*Obésité majeure — Pancréatite ?*

- Un épisode de brûlures épigastriques à l'âge de 38 ans.
- Diabète découvert par hasard à l'âge de 40 ans. Contrôlé plusieurs fois auparavant dans son entreprise : tout était normal. Mis au régime et au glucidorol.
- En 1962, apparition d'asthénie physique et sexuelle. C.T. : 2,36. Quelques mois plus tard, asthénie considérable, vomissements le matin. C.T. : 6,60.
- Hospitalisé en septembre 1962 :
  - Obésité (100,500 kg pour 170 cm).
  - Hypertrophie parotidienne.
  - Hépatomégalie modérée.
  - T.A. : 14-7.
- Recherche de pancréatite :
  - Pas de calcification pancréatique.
  - Cadre duodénal élargi et érodé.
  - Amylasémie : 215 U.S. le 29 septembre 1962 ; 165 U.S. le 3 octobre 1962.
  - Amylasurie : 128 U.W. le 29 septembre 1962.
  - Bilan hépatique : normal.
  - Epreuve à la trioléine et à l'acide oléique marqués : normale.
- Bilan glucidique et lipidique, sous régime à 150 g d'hydrates de carbone non restreint en graisses, et 2 c. de glucidorol. Le 29 septembre 1962 :
  - Glycémie : min. : 0,92 ; max. : 1,48
  - Glycosurie : # 10 g par 24 heures
  - C.T. : 5,1
  - L.T. : 23
  - K. : 115
  - D.O. : 200
- Rémission incomplète le 4 octobre 1962 :
  - C.T. : 4,10
  - L.T. : 16

Et ép. à l'héparine (50 mg I.V.) :

T0 : 0,55

15<sup>e</sup> mn : 3,25

30<sup>e</sup> mn : 2,70

45<sup>e</sup> mn : 2,46

60<sup>e</sup> mn : 1,96

90<sup>e</sup> mn : 1,29

— Mis alors en plus à un régime restreint en graisses (moins de 15 g) et le 16 octobre :

C.T. : 2,60

L.T. : 7,5

K. : 65

D.O. : 90

Parallèlement, la glycosurie disparaît, mais la glycémie reste entre 1,20 et 1,40. Le poids passe de 100 à 95 kg.

— Sortant avec le même régime.

— Revu 3 mois plus tard, ayant repris du poids, mais :

C.T. : 2,50

L.T. : 7

K. : 20

D.O. : 80

— Puis perdu de vue jusqu'au 26 février 1964 :

D.O. : 1.100

C.T. : 5,04

L.T. : 34,97

K. : 180

T.Gl. : 28,48

Sous régime plutôt libre en graisses, en bon état général.

#### *Antécédents :*

— Gros mangeur de tous temps.

— Ethylisme (vin).

— Pesait 96 kg à 20 ans.

#### *Etude familiale :*

— Père décédé à 76 ans. Pesait plus de 100 kg.

— Mère diabétique, 115 kg, non contrôlée.

— Un frère décédé, cancéreux, 70 kg.

— Un frère, 61 ans, plus de 100 kg, non contrôlé.

— Un frère, 38 ans, 90 kg, non contrôlé.

— Une sœur, 41 ans, 65 kg contrôlée :

Glyc. : 1

C.T. : 2,10

L.T. : 6,00

— Trois enfants, dont un obèse, non contrôlés.

## OBSERVATION N° 45

*Krz...* Joseph, 31 ans, coloriste

(Malade du Dr BOUTELIER — Service du Pr EDELMANN, Hôpital de la Pitié)

### *H. majeure — Pancréatite — Ethylisme*

- Depuis le début de l'année 1962, douleurs épigastriques à type de brûlures, sans périodicité nette, mais souvent peu de temps après les repas copieux, avec quelques vomissements.
- Le 3 octobre 1962, douleur brutale épigastrique, transfixiante, avec température à 38°, diarrhée jaunâtre. Transporté à la Pitié, on pense à une cholécystite, car les signes se sont latéralisés à droite et il existe une forte polynucléose (pas d'anémie). L'intervention, faite le lendemain, redresse le diagnostic en montrant une pancréatite œdémateuse. Il existe un gros foie très stéatosique et le sang a un aspect curieux. Une prise de sang est faite et le malade est mis aux anti-enzymes :
  - Amylasémie : 100 U.S.
  - Sérum lactescent
  - C.T. : 10
  - L.T. : 52
- Sous l'effet du traitement, les signes cliniques régressent. L'amylasémie pendant quelques jours se maintient à 300 U.S., puis baisse à son tour. Les lipides baissent également et, au bout d'une quinzaine, le malade est passé en médecine où nous le voyons.
- Obèse.
- Hépatomégalie.
- T.A. : 12-7.
- L'interrogatoire retrouve une somnolence post-prandiale très intense.
- E.C.G., R.P., F.O. : normaux.
- Il n'existe pas de calcifications pancréatiques, l'estomac est normal à la radio, le duodénum par contre est le siège d'une petite duodénite. Les voies biliaires, normales à l'intervention, sont vérifiées normales par biligraphie.
- La N.F.S. est normale.
- Le bilan hépatique est discrètement perturbé. La biopsie hépatique, faite lors de l'intervention, révèle un foie de stéatose pure mais très intense.
- L'hyperglycémie provoquée est normale.
- A l'arrivée dans le service :
  - Amylasémie : 120 U.S.
  - L.T. : 8,60
  - C.T. : 2,80
  - D.O. : 105
  - K. : 55

- Le malade est mis à un régime à moins de 15 g de graisses. Les L.T. sont stables autour de 9 et le malade sort début novembre avec le même régime et l'interdiction de l'alcool.
- Revu plusieurs fois, et le 20 octobre 1962 :
  - C.T. : 2,20
  - L.T. : 6,95
- Mais il relâche le régime et les lipides redeviennent discrètement anormaux, sans que les douleurs soient réapparues :
  - D.O. : 110
  - C.T. : 3,36
  - L.T. : 10,71
  - K. : 75
  - T.Gl. : 4,10

*Antécédents :*

Ethylisme majeur : 2 litres de vin et 2 litres de bière par jour.

*Etude familiale :*

Rien de notable. Personne n'a été contrôlé.

## OBSERVATION N° 46

*Las... Henri, né le 6 avril 1924, tourneur*

(Malade du Dr MOLIMARD — Service du Pr BOUVIER, Hôpital de Bicêtre)

### *H. majeure — Cirrhone*

- En juin 1961, admis à l'hôpital pour des douleurs épigastriques, peu intenses, permanentes depuis un mois et quelques vomissements. On constate un gros foie (la ponction-biopsie révèle une cirrhone en poussée évolutive et une stéatose intense) et l'hyperlipémie :
  - C.T. : 7,25
  - L.T. : 55,75
- Après un mois de repos, sevrage en alcool et en graisses :
  - C.T. : 3,20
  - L.T. : 10,50
- Par ailleurs, examen clinique normal, en particulier E.C.G. normal.
- Sort avec régime libre, mais interdiction de l'alcool.
- Revu régulièrement depuis. Le foie régresse de volume et les lipides sont normaux.
- Puis, début 1962, commence à reboire. Le foie augmente de volume, les douleurs réapparaissent, mais malgré tout, à plusieurs reprises, les lipides sont normaux. En pleine période douloureuse, avec amaigrissement :
  - D.O. : 85

C.T. : 2,30

L.T. : 7

Amylasémie : 80 U.S.

Amylasurie : 16 U.W.

Epreuve à l'héparine (50 mg I.V.) :

T0 : 0,56

15° mn : 3,70

30° mn : 2,87

45° mn : 2,87

60° mn : 2,14

90° mn : 1,73

— Il est suivi régulièrement, continuant la prise de boissons alcoolisées et de graisses. Le dernier bilan n'est pas tout à fait normal (22 janvier 1964) :

D.O. : 80

C.T. : 2,50

L.T. : 8,31

T.Gl. : 3,72

K. : 29

*Antécédents :*

— Ethylisme.

*Etude familiale :*

— Rien de notable en dehors du décès de la mère par cirrhose éthylique.

— Personne n'a été contrôlé.

## OBSERVATION N° 47

*Lef... Alice, née le 30 mai 1912*

### *H. majeure — Diabète — Hémiplégie*

— En 1955, à l'âge de 43 ans, sans antécédents particuliers, précédé de vomissements et de douleurs abdominales, coma brutal avec glycémie à 3 g, corps cétoniques dans les urines, hémiplégie gauche. On découvre un C.T. à 3,80. Ce coma semble bien neurologique et non diabétique.

— Le diabète, une fois le coma terminé, est équilibré par le régime et du glucidoral. La glycémie se maintient autour de 1,40, mais le taux de C.T. ne fait que croître et, en octobre 1958, elle est hospitalisée à Broussais (Service du Pr L. DE GENNES) :

— Fond d'œil normal.

— E.C.G. normal

— Radio de vésicule normale (après l'I 131).

— I 131 : fixation normale basse.

— Cycle glycémique : 1,29, 1,16, 1,41.

— C.T. : 5

L.T. : 28,30

- Mise alors au régime sans graisses, restreint en glucides et au glucidorol. Elle le suit mal. Le C.T. atteint 11,60 et une forte glycosurie apparaît.
- En mars 1961, elle est hospitalisée à la Pitié :
  - Obésité.
  - Au niveau du coude droit, on discute quelques xanthomes de la taille d'une lentille.
  - Dépôts graisseux sur le col utérin.
  - Hémiplégie gauche spasmodique.
  - T.A. : 12-8.
  - E.C.G. normal, mais l'axe est plus à gauche que précédemment.
  - Et les dosages montrent :
    - L.T. : 55,3
    - C.T. : 5,80
    - D.O. : supérieure à 2.000.
    - Glycémie à jeun : 3,42
  - Et quelques jours plus tard :
    - L.T. : 50
    - C.T. : 5,40
    - Glycémie à jeun : 3,12
    - Glycosurie de 24 heures : 87,5 g
- Elle est alors mise à l'insuline (20 I.O.) et à un régime hypocalorique sans graisses et à 150 g d'hydrates de carbone.
- On améliore considérablement les troubles biologiques, le diabète étant pratiquement réduit et les lipides passant à :
  - C.T. : 2,90
  - L.T. : 17
  - D.O. : 170(Mais quel est le rôle respectif de l'insuline et du régime sans graisses ?)
- Sortante. Est alors perdue de vue.

*Antécédents :*

- Obésité.

*Etude familiale :*

- Rien d'anormal en dehors de nombreux cas d'obésité. Personne n'a été contrôlé.

## OBSERVATION N° 48

*Lej... Pierre, né en 1930, magasinier et ancien militaire de carrière*

*H. majeure — Obésité tenace — Goutte*

- S'engage à 18 ans, en 1948, et va en Indochine.
- En 1951, fait là-bas un épisode infectieux intense et prolongé avec diarrhée et céphalées étiquetée typhoïde. C'est alors qu'il prend rapidement du poids,

passant de 80 à 105 kg. Il est alors hospitalisé à Paris, au Val-de-Grâce. On lui fait une P.L. (pour la première foie), une encéphalographie et une ventriculographie gazeuses, et on parle de troubles hypophysaires. Il est réformé et pensionné à 90 %.

· Ce qui n'empêche pas qu'il se marie l'année d'après et a bientôt cinq enfants.  
— En 1955, il pèse 115 kg ; en 1960, 120 kg.

· Cette année-là, survient une crise de goutte au gros orteil. On trouve une uricémie à 125 mg et un C.T. à 7 g.

· Malgré un régime qu'il affirme draconien, il atteint 137 kg en mars 1962.

· Il est alors hospitalisé. On note :

— T.A. : 13-8.

— Nombreux tophi goutteux.

— N.F.S. : normale.

— Bilan hormonal strictement normal, mise à part une freination incomplète par la dexaméthasone.

— Glycémie : 1,12 à jeun.

— Uricémie : 83 mg.

— C.T. : 4,80

L.T. : 24,2

— Epreuve du jeûne :

N.E.F.A. 10 h : 0,50 mEq/l

12 h : 0,64

14 h : 0,68

16 h : 0,60

· Mis à un régime très strict, contrôlé pendant l'hospitalisation et ne perd pas de poids. Promet de le suivre chez lui.

— Malgré cela, le poids reste stable et, en juillet 1962 :

D.O. : 800

C.T. : 6

L.T. : 40

— Un nouveau bilan surrénalien est fait. Cette fois, le freinage est correct, mais on note un taux élevé d'œstrogènes.

— Réhospitalisé en octobre 1962 :

— 132 kg

— T.A. : 15-9

— E.C.G. : normal.

— Cadre duodénal un peu élargi.

— Glycémie normale à jeun, mais H.G.P. de type para-diabétique.

— Amylasémie : 80 U.S.

— Uricémie : 90 mg

— D.O. : 560

C.T. : 5,40

L.T. : 24,5

· Un régime hypocalorique et pauvre en graisses ne modifie rien, mais on a l'impression très nette que le malade mange en cachette.

Perdu de vue après la sortie.

*Antécédents :*

- Puberté normale.
- Rien avant le séjour en Indochine.
- Pas d'éthylisme.

*Etude familiale :*

- Père, obèse, non contrôlé.
- 6 frères et sœurs en b.s., non contrôlés.
- 5 enfants en b.s., non contrôlés.

OBSERVATION N° 49

*Lho... Maxime*, né le 24 juillet 1910, ajusteur

(Malade du Service du Pr SIGUIER et du C.E.F. de la F.M.S.)

*H. majeure — Diabète*

- A l'âge de 44 ans, à l'occasion d'une consultation pour obésité (90 kg), on aurait découvert déjà un C.T. élevé et un régime restreint en graisses avait été institué.
- En 1955, apparition de douleurs épigastriques mises sur le compte d'un ulcère de la partie haute de la petite courbure. En réalité, ces douleurs accompagnées de vomissements n'ont aucune périodicité nette malgré quelques accalmies, et les radios ne sont pas du tout probantes. Quoi qu'il en soit, ce diagnostic entraîne une cure anti-ulcéreuse qui sera répétée les années suivantes.
- Il est vu au C.E.F. en octobre 1957 :
  - N.F.S. : normale.
  - V.S. : 40-85.
  - Sérum lactescent.
    - C.T. : 16
    - L.T. : 149 !
  - Glycémie : 0,89.
- Il est alors hospitalisé à Tenon :
  - 77 kg.
  - Pas de xanthomes.
  - Hépatomégalie, avec bord inférieur dur, de 21 cm qui va d'ailleurs petit à petit régresser. Bilan à peine perturbé.
  - T.A. : 12-7.

Sous l'influence du régime sans graisses, on assiste à une régression de l'hyperlipémie très rapide, puisque le 25 novembre 1957 :

C.T. : 2,15  
L.T. : 8,5

- De 1957 à 1959, sous régime élargi, quelques dosages sont faits qui montrent la remontée lente des lipides. Il est alors hospitalisé à la Pitié en avril 1959 :
  - 77,400 kg.
  - Hépatomégalie très dure.
  - T.A. : 13-8.
  - F.O. : normaux.
  - E.C.G. : ondes T plates dans toutes les dérivations.
  - Bilan hépatique très peu perturbé.
  - Bilan lipidique :
    - Avant l'entrée à l'hôpital :
      - L.T. : 26
      - C.T. : 8
    - A l'hôpital :
      - L.T. : 17
      - C.T. : 2,80
      - D.O. : 310
- Ne suit aucun régime dès sa sortie.
- Réhospitalisé en janvier 1962 pour bronchite. Dans l'intervalle, s'est mis à boire beaucoup d'alcool.
  - 88 kg.
  - Foie gros, dur, 17 cm.
  - Facies nettement éthylique, tremblement, cauchemars fréquents.
  - Diarrhéique : 4 à 5 selles par jour depuis un à deux ans.
  - Vomissements.
  - T.A. : 15-8.
  - F.O. : normaux.
  - E.C.G. : T plat diffus, s'aplatissant encore à l'effort.
  - Recherche de pancréatite :
    - Amylasémie : 4 U. amylasémique, puis 128 U.W. d'amylasurie.
    - Epreuve à la trioléine et à l'acide oléique marqués normale.
  - Bilan hépatique :
    - Bilan biologique assez peu perturbé.
    - Laparoscopie : « La stéatose domine, mais fibrose nette étant donné la consistance et la teinte bigarrée. »
  - Métabolisme glucidique : il n'est plus normal :
    - Glycémie à jeun : 1,35.
    - Glycosurie des 24 heures : 2 g.
    - H.G.P. : flèche à 2,30 ; 1,85 à la deuxième heure.
    - Test au glucagon :
      - T0 : 1,30
      - 10 mn : 1,55
      - 20 mn : 1,75
      - 30 mn : 1,95
      - 45 mn : 1,75
      - 60 mn : 1,65
      - 90 mn : 1,45

— Métabolisme lipidique :

— C.T. : 1,80 (en ville avant l'hospitalisation, le C.T. était à 3,33).

— Epreuve à l'héparine (20 janvier 1962, 50 mg I.V.) :

T0 : 0,40

15 mn : 0,90

30 mn : 1,30

45 mn : 1,30

60 mn : 0,90

75 mn : 1,30

— Un régime est prescrit que le malade ne suivra pas et il n'est revu que le 24 mai 1963. A pris du poids (90 kg). Le régime est plus que libre (charcuterie au petit déjeuner !). Et pourtant :

D.O. : 80

C.T. : 2,40

L.T. : 7

K. : 25

U.F.A. : 0,98

— Non revu depuis.

*Antécédents :*

— Ethylisme majeur.

*Etude familiale :*

— Père diabétique, décédé à 55 ans, ictus.

— Mère décédée, cancer de l'estomac.

— Un frère et une sœur qu'il ne « fréquente » pas.

— Un fils non contrôlé, sourd-muet de naissance.

## OBSERVATION N° 50

*Mar... François*, né le 28 février 1920, peintre en bâtiment

(Malade du Service du Pr WOLFROMM, Hôpital Rothschild)

### *H. majeure — Diabète*

— En 1955, à l'âge de 35 ans, découverte fortuite du diabète. La glycosurie est à 18 g par 24 heures. On dose le C.T. qui est à 4,25. Un régime n'a pas grand effet.

— En 1956, on adjoint 2 comprimés de glucidoral au régime.

— En mai 1962, hospitalisé à l'Hôpital Foch (à la suite d'un traumatisme), où l'on constate l'aggravation du diabète et où un traitement insulinique est commencé. Mais le malade sort sur sa demande.

Mais on avait constaté des xanthomes éruptifs et :

Protides : 109

L.T. : 46

C.T. : 6,60

- Hospitalisé en août 1962 à Rothschild car, sous insuline, il faisait des accidents hypoglycémiques et malgré tout avait 25 g de glycosurie des 24 heures avec un C.T. à 7,40.
- On constate au cours de cette hospitalisation :
  - L'absence de xanthomes.
  - Une hépatomégalie modérée.
  - T.A. : 11,5-6,5
  - E.C.G. : normal.
  - F.O. : normaux.
  - Une glycémie entre 1,09 et 2,40, avec 48 g par 24 heures de glycosurie.
  - Un bilan biologique hépatique normal.
  - Les protides sanguins sont normaux.
  - Les lipides sont à :
    - C.T. : 4
    - L.T. : 12
- Mais quelques jours plus tard :
  - C.T. : 3
  - L.T. : 22,5
  - K. : 180
  - D.O. : 700
- Divers types de traitements insuliniques sont tentés. En définitive, il sort de l'hôpital avec XXX unités le matin et XXV le soir de diinsuline et un régime sans graisses qu'il suit déjà mal.
- De nombreux examens complémentaires devaient être faits (épreuve à l'héparine, exploration pancréatique). Non revu depuis.

*Antécédents :*

- Poids de naissance : 7 kg (troisième enfant).

*Etude familiale :*

- G.P.M. : normal.
  - G.M.M. : diabétique.
  - Mère : décédée à 36 ans, de cause imprécise, n'était pas connue comme diabétique, avait deux sœurs non diabétiques.
  - Père : diabétique.
    - 2 frères : tous deux diabétiques.
    - 1 sœur : diabétique.
    - 5 enfants : dont un mort-né, un mort des suites de rougeole, trois vivants non connus comme diabétiques.
    - Nombreux neveux et nièces : en b.s., souvent obèses.
- Aucun membre de la famille n'a eu de contrôle lipidique.

## OBSERVATION N° 51

*Pra... Paul*, né le 17 août 1907, acheteur

(Malade du C.E.F. et du Service du Pr F. SIGUIER)

### *H. majeure*

- A l'âge de 43 ans, épisode douloureux et gastrique à type de crampes qualifié ulcère sur un examen scopique. Traitement anti-ulcéreux pendant six mois.
- Début 1958, état nauséux intermittent, somnolence, douleurs de l'hypochondre droit, post-prandiales tardives, durant une demi-heure, à type de crampes. Une radio de la vésicule montre l'absence de calcul et note seulement une grosse vésicule paresseuse.

La radio d'estomac montre l'absence d'ulcère et une gastrite modérée.

- En août 1958, violente douleur épigastrique en barre qui va durer dix jours, en s'atténuant petit à petit. Radios d'estomac, de côlon, de vésicule sont de nouveau normales, mais :

Sérum lactescent

C.T. : 4,44

L.T. : 50

N.F.S. : normale.

- Il est alors hospitalisé dans le Service du Professeur SIGUIER, où l'on note :

— Pas d'obésité.

— Une hépatomégalie non douloureuse (16 cm).

— T.A. : 15,5-8,5.

— E.C.G. : normal.

— F.O. : artères fines.

— Bilan hépatique : normal.

— Glycémie à jeun : 1,15.

— Lipides :

Sérum lactescent

C.T. : 5,70

L.T. : 42

- Il est alors mis à un régime à moins de 30 g de graisses et sort. Les lipides baissent régulièrement, le foie diminue et, en mai 1959 :

L.T. : 7

C.T. : 2

- Depuis, il est suivi régulièrement, faisant de temps à autre des écarts de régime qui influent aussitôt sur la lipémie. Mais on note l'apparition d'une hypertension stable, 23-11, qui, grâce au traitement, est actuellement stabilisée autour de 17-18 de maxima.

- Epreuve à l'héparine (50 mg I.V., mars 1962) au cours d'une poussée d'hyperlipémie :

T0 : 0,95

15° mn : 9,14

30° mn : 7,77

45° mn : 8,53

60° mn : 7,49

90° mn : 4,18

— Les deux derniers dosages ont été :

— 21 décembre 1963 :

D.O. : 360

C.T. : 3,30

L.T. : 16,20

K. : 80

T.Gl. : 9,85

U.F.A. : 1,31

— 1<sup>er</sup> février 1964 :

D.O. : 80

C.T. : 2,80

L.T. : 8,12

K. : 28

T.Gl. : 3,15

*Antécédents :*

— Ethylisme : vin et bière.

— Fort mangeur : fritures.

*Etude familiale :*

— Parents décédés mal connus.

— Un frère, 69 ans, en b.s., non contrôlé.

— Un frère, 59 ans, hypertendu, contrôlé en ville. C.T. : normal.

— Pas d'enfants.

## OBSERVATION N° 52

*Ric... André*, né le 28 octobre 1921, brigadier de police

(Malade du Dr R. LÉVY, F.M.S.)

### *H. majeure — Anémie*

- A l'âge de 35 ans, parce qu'on le trouvait obèse, on dose le C.T. qui est à 2,66. Un régime hypocalorique est institué qui lui fait perdre 8 kg.
- En juin 1962 (41 ans), apparition d'une asthénie qui va s'accroissant.
- En octobre 1962, petit épisode d'allure grippale avec diarrhée. Il commence alors à avoir des poussées de diarrhée avec douleurs abdominales.
- Fin décembre 1962, exposé au froid, frissons, fièvre, grande diarrhée. Une N.F.S. révèle l'anémie pour la première fois.

- Jusqu'en mars 1963, les selles sont pâteuses, jaunâtres, émises plusieurs fois par jour.
- Amélioration incomplète en mars, mais qui permet la reprise du travail. Mais il reste toujours fatigué, a de temps à autres des douleurs abdominales, épigastriques, non rythmées par les repas, avec vomissements. L'anémie persistait. Des radios du tube digestif ne montrent rien.
- Il voit, en septembre 1963, le Docteur LÉVY, et c'est à cette époque que le diagnostic est porté :
  - L.T. : 58,8
  - C.T. : 8,30
  - Sérum lactescent
  - Glycémie : 0,99
  - N.F.S. : 3,6 millions de globules rouges
  - B.S.P. : 30 % - 11,5 %
  - V.S. : 16-23
- Il est alors hospitalisé à la Pitié en octobre où l'on constate :
  - Pas d'obésité.
  - Pas de xanthomes.
  - Un gros foie ferme (16 cm).
  - T.A. : 13-8,5.
  - E.C.G. normal avant et après effort.
  - F.O. : normaux.
  - Mais les signes fonctionnels avaient disparu quelques jours avant l'entrée du malade. Avait-il modifié son régime depuis le dosage ?
  - Recherche de pancréatite :
    - Pas de calcifications pancréatiques.
    - Cadre duodénal normal.
    - Lipasémie : 0,8 U.L.
    - Amylasémie : 132 et 120 U.S.
    - Absences de graisses dans les selles.
  - Bilan hépatique :
    - Bilan biologique normal.
    - Cholangiographie : grosse vésicule paresseuse. Pas de cholédoque visible.
    - Laparoscopie : foie d'aspect normal.
    - Ponction-biopsie : surcharge lipidique et sclérose mutilante débutante.
  - Bilan hématologique :
    - Anémie à 3,3 millions.
    - Erythroblastose modérée à la ponction sternale.
    - V.S. : 40-68.
    - Fer sérique : 160  $\gamma$ .
    - Bilirubine : 6 mg (0 + 6).
    - Glycémie à jeun : 1,05.
  - Examen parasitologique des selles : négatif.
  - Bilan lipidique. Les chiffres ont été constamment normaux au cours de l'hospitalisation et ce, sous régime « normal » :
    - D.O. : 90
    - C.T. : 2,30

L.T. : 6  
T.Gl. : 1,88  
K. : 17

- Sortant avec régime libre. Le foie a régressé de volume.  
— Revu plusieurs fois. Le bilan lipidique n'est plus strictement normal :  
D.O. : 80  
C.T. : 3,10  
L.T. : 9,59  
T.Gl. : 2,81  
K. : 56

*Antécédents :*

- Oreillons à 14 ans, sans douleurs abdominales.
- Un litre de vin par jour.

*Etude familiale :*

- Père décédé à 64 ans d'infarctus du myocarde.
- Mère bronchitique chronique, non contrôlée.
- Un oncle paternel (sur 3) décédé cardiaque à 42 ans, avec douleurs thoraciques.
- Une tante paternelle, 60 ans, angor d'effort :  
C.T. : 2,20  
C. est. : 1,30  
T.Gl. non faits

## OBSERVATION N° 53

Sch... Marcel, né le 19 juin 1922, employé de banque  
(Malade du Service du Pr WOLFROMM, Hôpital Rothschild)

### *H. majeure — Pancréatite à rechute*

- a) De 1950 à 1951, deux à trois petits épisodes de douleurs épigastriques, vagues, durant un à deux jours, sans vomissements.
- b) Le 10 décembre 1951, douleur épigastrique brutale et intense avec montée thermique secondaire à 39°. Hospitalisé à Rothschild où, sous prostigmine, les douleurs s'atténuent. Un certain nombre d'examen complémentaires sont faits :
  - N.F.S. : pas d'anémie ; polynucléose qui va disparaître.
  - V.S. à 106-122.
  - Présence de pigments biliaires dans les urines.
  - Transit gastro-duodénal (à deux reprises, les signes étant plus nets sur le transit du 22 décembre 1951) : incontinence pylorique, duodénum dilaté, cadre élargi, estomac et pylore refoulés vers le haut.
  - Cholangiographie normale.

- Glycémie et H.G.P. normales.
  - C.T. : 2,20 (le 26 décembre 1951).
  - Pas de graisses dans les selles.
- c) Sortant. Mais se plaint de vomissements le matin, d'anorexie, d'amaigrissement et le 16 septembre 1952 nouvel accident. Brutalement : douleur épigastrique violente. Fièvre à 39°. Etat de choc.
- d) Hospitalisé à l'Hôpital Rothschild et mis à un traitement antibiotique et antispasmodique. La température va baisser et les douleurs s'atténuer petit à petit. Mais le surlendemain un dosage de C.T. revient à 7 g.
- Le 16 septembre 1952, trois jours après le début des troubles :
    - N.F.S. : G.R. 2.620.000 ; G.B. : 14.600
    - V.S. : 112-125
    - Amylasurie : 32 U.W.
    - Prothrombine : 38 %
    - C.T. : 7,60
    - Sérum lactescent
  - Alors se dessine une amélioration progressive. Le premier dosage des L.T. a lieu le 22 septembre 1952 : 23 g.
  - On fait par ailleurs :
    - Une série gastro-duodénale : normale.
    - Tubage duodéal : essentiellement déficit en suc pancréatique après sécrétine.
- e) Il est alors passé dans le Service du Professeur CAROLI où l'on constate :
- Une région épigastrique sensible.
  - Un foie normal.
  - Biologiquement :
    - B.S.P. : normale.
    - L.T. : 10
    - C.T. : 3,30
  - Epreuve à la sécrétine :
    - Amylasémie T.O. : 37 U.Am.
    - 15<sup>e</sup> mn. : 56 U.Am.
    - 45<sup>e</sup> mn. : 50 U.Am.
- f) Il est opéré le 10 novembre 1952 par le Docteur SOUPAULT : « Voies biliaires normales. Au niveau de la queue du pancréas, zone tuméfiée, reliquat de pancréatite aiguë ; pas de kyste. Cholécystostomie. Pas de pancréatectomie. »
- g) Suites opératoires favorables. Le malade sort et pendant dix années va être bien portant.
- h) Depuis le début de l'année 1963 sont apparus des vomissements faciles, une gêne épigastrique. Le malade avait recommencé à boire de la bière (2 litres 1/2).
- i) Le 2 juillet 1963, nouvelle grande crise douloureuse épigastrique. Il est d'abord hospitalisé en milieu chirurgical (antibiotiques, antispasmodique) où l'on note :
- Foie, rate non hypertrophiés.
  - Subictère conjonctival, urines foncées.
  - Fièvre à 39°.

— Biologiquement :

— Amylasurie : 128 U.W.

— L.T. : 46

C.T. : 7,70

— Sels et pigments biliaires dans les urines.

— Glycémie : 1,12

— Pas d'anémie.

j) Le malade, le 11 juillet 1963, est passé en médecine, Service du Professeur WOLFROMM. On note en particulier :

— Cliniquement, plus rien.

— E.C.G. : normal.

— Glycémie : 1,23

— V.S. : 113-130

— L.T. : 15,60

— Bonne digestion des graisses dans les selles.

Le malade est alors vu par le Docteur J.L. DE GENNES pour la première fois ; il est mis au régime sans graisses, avec deux cuillérées à soupe d'huile de maïs.

k) Au cours d'un autre séjour en septembre 1963 de nouveaux examens sont faits :

C.T. : 2,30

L.T. : 12,50

— Amylasémie : 3,6 U.S.

— V.S. : 17-42

— Recherche de « L.E. cells » : négative.

— Biopsie musculaire (Professeur LAPRESLE) : R.A.S.

— H.G.P. de type paradiabétique avec hypoglycémie secondaire (flèche à 2,18).

l) Depuis, a été régulièrement contrôlé. Le 25 novembre 1963, devant le dosage suivant, a été mis à un régime à moins de 15 g de graisses ne comportant plus d'huile de maïs en supplément.

D.O. : 110

K. : 63

C.T. : 3,00

L.T. : 12

T.Gl. : 5,50

Malgré la stricte observance du régime, les lipides ne sont jamais redevenus normaux. Dernier dosage en janvier 1964 :

D.O. : 170

C.T. : 3,60

L.T. : 17,46

T.Gl. : 12,93

*Antécédents :*

— Dès l'enfance, s'est plaint de troubles dyspeptiques.

— Ethylisme (bière).

*Etude familiale :*

— Père décédé à 30 ans de tuberculose.

- Mère, 68 ans, obèse, angineuse depuis 10 ans, souffrant de colique hépatique.  
Contrôlée :  
Glycémie : 1,02  
C.T. : 3,45, sérum lactescent (résultats des T.Gl. et L.T. non encore parvenus).
- Fils unique, célibataire.

## OBSERVATION N° 54

*Skr... Edouard*, 37 ans, mineur de fond  
(Malade du Service du Professeur F. SIGUIER)

### *H. majeure — Ictère — Silico-tuberculose ?*

- En mars 1962, au cours d'un examen radiologique systématique, découverte d'une image opaque rétro-claviculaire droite ; il existe quelques signes fonctionnels (toux, expectoration, dyspnée d'effort) et généraux (asthénie, amaigrissement de 2 kg). Malgré les bacilloscopies négatives, il est traité par streptomycine, I.N.H., trecator, et envoyé en sanatorium. Les images n'évoluent guère. On discute une silicose.
- Le 2 novembre 1962, alors que depuis un mois il était fatigué et sans appétit, mais sans véritable période pré-ictérique, apparition d'un ictère avec selles décolorées, non grassieuses, sans douleurs et sans fièvre.  
Cet ictère « nu » dure un mois et à partir du 19 novembre 1962 jusqu'au 14 décembre 1962, on constate une glycosurie modérée (10 g par 24 h) avec glycémie une fois à 2,48. On ne sait pas si un traitement par les corticoïdes avait été institué.
- Le 12 février 1963, on décide de faire une intervention chirurgicale pulmonaire et c'est à cette date seulement, en pré-opératoire, qu'un bilan hépatique biologique est fait. Et on trouve :  
L.T. : 31  
C.T. : 3,19  
Thymol : 65 U.V.  
Kunkel : Zn 11  
Glycémie : 1
- Quelques jours plus tard, les L.T. sont à 8,30.
- Le malade est alors hospitalisé dans le Service du Professeur SIGUIER :
  - Pas d'obésité.
  - Foie non augmenté de volume.
  - T.A. : 12,5-8
  - F.O. : normaux.
  - Sur le plan biologique :
    - Amylasémie :  
220 U.S. le 25 mars 1963  
54 U.S. le 12 avril 1963

- Bilirubine :  
17 (5 + 12) à l'arrivée, 6 (0 + 6) à la sortie.
  - B.S.P. (quantité subsistante) :  
le 1<sup>er</sup> mars 1963 :  
15<sup>e</sup> mn : 80 %  
45<sup>e</sup> mn : 17 %  
le 20 mars 1963 :  
15<sup>e</sup> mn : 20 %  
45<sup>e</sup> mn : 6 %
  - Transaminases : normales.
  - Bilan du métabolisme glucidique :  
— Plusieurs hyperglycémies provoquées sont anormales, de type para-diabétique, mais la dernière en date est par contre normale (8 avril 1963.)
  - Test au Tolbutamide (27 mars 1963) : normal.
  - Quant aux lipides, à l'arrivée :  
C.T. : 2,35  
L.T. : 9,50  
Un mois après : C.T. : 2,20 (pas de régime).
  - Le malade part se faire opérer.
  - Jamais revu depuis.
- Etude familiale :*
- Nulle.

## OBSERVATION N° 55

*Ust... Domenico*, né le 29 août 1920, fondeur

*H. majeure — Anémie — Ethylisme*

- En 1961, en vacances en Italie, son pays natal, ressent pendant une semaine des douleurs abdominales épigastriques avec fièvre. Il est hospitalisé là-bas et la constatation d'une hépato-splénomégalie associée à une anémie à 2,3 millions de globules rouges fait porter, bien vite, un diagnostic de maladie de Hodgkin et instituer un traitement par la caryolysine qui paraît être suivi de succès puisque les signes cliniques et hématologiques rétrocedent.
- Rentré en France, encore légèrement anémique, il suit un traitement vitaminique.
- En mars 1962, à l'occasion d'une prise de sang pour dosage de l'urée, on découvre un sérum lactescent et :  
C.T. : 7,22  
L.T. : 150 !
- En avril 1962, le malade est hospitalisé dans le Service du Professeur J. BERNARD où l'on note :

- Tout d'abord, qu'il ne s'agit pas d'une maladie de Hodgkin.
- Il persiste malgré tout une discrète anémie (3.980.000) normochrome, avec malgré 2,5 % de réticulocytes peut-être une petite note hémolytique.
  - Bilirubine : 15 mg.
  - Fer sérique : 260  $\gamma$  avec...
  - Coefficient de saturation : 100 %.
- Les examens lipidiques montrent un C.T. entre 3 et 10 g et des L.T. entre 12 et 140 g. Le 16 avril 1962, un échantillon de sang est envoyé au Docteur J.-L. BEAUMONT :
  - L.T. : 9,65
  - C.T. : 2,86
  - T.Gl. : 1,60 (?)
- En janvier 1963, son médecin l'adresse au Docteur J.-L. DE GENNES et le malade est hospitalisé à la Pitié (21 janvier 1963) :
  - Foie à peine augmenté de volume.
  - T.A. : 14,5-7.
  - E.C.G. : normal.
  - F.O. : normaux
  - Recherche de pancréatite :
    - Pas de calcifications.
    - Cadre duodénal : normal.
    - Amylasémie : 100 et 120 U.S.
    - Lipasémie : 0,5 U.L.
    - Epreuve à la trioléine et à l'acide oléique marqués (en période de rémission de l'hyperlipémie) : normale.
  - Bilan hépatique :
    - B.S.P. : normale.
    - Ponction-biopsie : stéatose pure.
  - Métabolisme glucidique :
    - H.G.P. : normale.
    - Test au tolbutamide :
      - Départ : 1
      - Chute : à 0,42 en 20 mn
      - Remontée : 0,77 à la 60<sup>e</sup> mn
  - N.F.S. : normale.
  - Métabolisme lipidique à l'arrivée sous régime normal :
    - L.T. : 21,5
    - C.T. : 3,50
    - D.O. : 550
    - Sérum lactescent
  - Epreuve du jeûne (23 janvier 1963) :
    - N.E.F.A. 16<sup>e</sup> h : 0,29
    - 18<sup>e</sup> h : 0,33
    - 20<sup>e</sup> h : 0,40
    - 22<sup>e</sup> h : 0,74

- Le malade est d'abord laissé au régime normal. En quatre jours, les lipides passent à :

L.T. : 8,50

C.T. : 3,10

D.O. : 150

K. : 50

- Le malade est alors mis (en fait trop tôt) à un régime à moins de 15 g de graisses. Quatre jours plus tard, la rémission est complète :

L.T. : 5,80

C.T. : 2,10

K. : 45

D.O. : 80

Et pourtant ce malade prend du poids et continuera d'en prendre.

- Epreuve à l'héparine (50 mg I.V.) :

T0 : 0,57

15° mn : 4,97

30° mn : 4,23

45° mn : 3,24

60° mn : 1,60

120° mn : 2,88

- Il est mis alors à un régime sans graisses auquel on ajoute 100 g d'huile de maïs. Jusqu'au quinzième jour de ce traitement, les lipides restent normaux. On note alors une échappée à 9,20 de L.T., mais trois jours après tout est de nouveau normal.

- Le malade sort alors et promet d'envoyer du sang régulièrement et de suivre le régime avec 100 g de graisses désaturées. Ce n'est que quatre mois plus tard et sans détails que l'on reçoit un échantillon :

C.T. : 4,80

L.T. : 32

A quel régime est-il ?

- Perdu de vue depuis.

#### *Antécédents :*

- Ethylisme (vin).

#### *Etude familiale :*

- Père décédé à 78 ans, cardiaque.  
— Mère, 80 ans, hypertendue, non contrôlée.  
— 2 frères et 2 sœurs, en b.s., contrôlés. Tous ont un C.T. normal.  
— 1 frère en b.s., contrôlé. C.T. : 2,70  
— 1 fille de 6 ans, en b.s., non contrôlée.

## OBSERVATION N° 56

Van... Emile, né le 10 septembre 1920, routier

(Malade du Dr GODEAU)

### *H. majeure — Pancréatite aiguë nécrosante*

- A l'âge de 30 ans, pendant 24 heures, une crise douloureuse épigastrique.
- A l'âge de 34 ans, nouvelle crise, de bien plus forte intensité, avec fièvre durant huit jours.  
Radios de vésicule et d'estomac sont normales.
- Le 26 mai 1962 (42 ans), nouvelle crise, précédée la veille de l'absorption de whisky dont il n'a pas l'habitude.  
En deux jours, les douleurs abdominales deviennent intolérables, des vomissements surviennent. C'est alors que des examens biologiques sont faits :
  - N.F.S. : 29.000 globules blancs
  - Glycémie : 1,45
  - Amylasémie : 1.200 U.S.
  - Amylasurie : 1.000 U.W.
- Il est alors hospitalisé à Gonesse, le 29 mai.  
Les dosages biologiques sont pratiquement identiques.  
Le malade est aspiré et traité par anti-enzymes et corticoïdes.
- Le 2 juin 1962, alors que l'amylasémie est redevenue normale, il est opéré (Docteur FELDMANN). On constate une pancréatite nécrosante typique de la tête et du corps du pancréas.
- Les suites opératoires sont bonnes, mise à part une anémie longue à se réparer. Le malade sort sans régime particulier. A aucun moment, on n'a noté d'aspect particulier du sérum et on n'a fait de dosage du C.T. et des L.T.
- En octobre, « parce qu'il avait lu un article sur ce sujet », se fait doser le C.T. : 3,50. Malgré un régime, le C.T. reste entre 4 et 3 g. Plusieurs dosages d'amylasémie sont normaux à cette époque.
- Le 1<sup>er</sup> mai 1963, consulte le Docteur GODEAU qui l'adresse au Docteur DE GENNES. Dès le premier examen, on note un sérum lactescent et :
  - D.O. : 250
  - L.T. : 14,5
  - C.T. : 2,30
- Au cours de cette hospitalisation, on note :
  - Obésité, hypertrophie parotidienne.
  - Pas d'hépatomégalie.
  - T.A. : 15-8.
  - E.C.G. : normal.
  - F.O. : normaux.
  - N.F.S. : 3.250.000 G.R. ; 7.400 G.B.
  - Glycémie, à jeun : — 0,75 ; à 16 h : — 1,25.

— Sous régime « normal », quinze jours après, on a la surprise de trouver des chiffres très anormaux :

L.T. : 74,50  
 C.T. : 7  
 K. supérieur à 200  
 D.O. supérieure à 2.000  
 Amylasémie : normale

- Cinq jours après ce dosage, une épreuve de glucagon I.V. est faite :

|       | U.F.A. | D.O.  | C.T. | L.T.  | T.Gl. |
|-------|--------|-------|------|-------|-------|
| 0 :   | 1,877  | 1.580 | 5,92 | 46,10 | 21,2  |
| 2 h : | 1,608  | 1.285 |      |       | 17,9  |
| 4 h : | 1,363  | 1.048 |      |       | 16,9  |
| 6 h : | 1,651  | 950   |      |       | 21    |
| 8 h : | 1,594  | 702   | 5,68 | 41,82 | 21    |

— Le malade sort avec une prescription de régime hypocalorique et dépourvu de lipides, d'abord mal suivi, et le poids et les lipides ne baissent pas. Dès que le régime est suivi, le poids commence à chuter et les lipides deviennent :

D.O. : 85  
 C.T. : 2  
 L.T. : 8,50  
 K. : 37

— En septembre 1963, abandonne à nouveau le régime et :

D.O. : illisible  
 C.T. : 9,80  
 L.T. : 52  
 T.Gl. : 36,30

Il n'y a pas de douleurs.

— Une nouvelle période de bonne volonté, peut-être relative, donne une rémission incomplète :

D.O. : 90  
 C.T. : 2,80  
 L.T. : 11,83  
 T.Gl. : 5,24

- Au début de l'année 1964, une nouvelle poussée de pancréatite le fait réhospitaliser à Gonesse.

L'amyasémie était élevée, mais malheureusement les L.T. n'ont pas été dosés.

- Pas revu depuis.

*Antécédents :*

— Pas d'éthylisme.

*Etude familiale :*

- Père, 70 ans, obèse, contrôlé :

D.O. : 80  
 C.T. : 2,80  
 L.T. : 8,5

— Mère, 67 ans, contrôlée :

D.O. : 85

C.T. : 2,30

L.T. : 6,50

— Fils unique, sans enfants.

## OBSERVATION N° 57

*Fra... Robert, né en 1928*

(Malade du Dr LEGRAND, Saint-Denis)

### *Xanthomatose tubéreuse*

— Dépôts de cholestérol excisés aux mains, aux coudes, en 1960, alors qu'ils existaient, stables, depuis des années. Nouvelle intervention en 1961.

— Le C.T. est trouvé élevé constamment depuis 1960. Dernier dosage à 7 g.

— Examiné en janvier 1962 :

— Rien en dehors des xanthomes qui persistent ou réapparaissent aux endroits où ils avaient été excisés ; typiquement tubéreux ; pas de xanthomes tendineux.

— E.C.G. : très très léger aplatissement de T à l'effort, discutable.

— M.B. et fixation thyroïdienne d'I 131 : normaux.

— Le 24 mars 1962 :

C.T. : 3,90

L.T. : 20

D.O. : 215

Et épreuve à l'héparine (50 mg I.V.) :

T0 : 0,75

15° mn : 7,77

30° mn : 8,04

45° mn : 7,49

60° mn : 7,15

90° mn : 5,45

— Mis à un régime sans graisses qu'il suivra à la lettre. Recontrôlé 12 fois en 1962 et 1963 :

Chiffre maximum :

C.T. : 8

L.T. : 41,5

D.O. : 580

Chiffre minimum :

C.T. : 4,30

L.T. : 18,32

T.Gl. : 8,70

D.O. : 310

— Le 16 novembre 1963 :

L.T. : 19,85

T.Gl. : 10,75

— Il est alors mis au nouveau médicament Atromid et l'on note la quasi-disparition des xanthomes et, le 26 février 1964 :

L.T. : 8

C.T. : 2,22

T.Gl. : 3,18

D.O. : 80

*Etude familiale :*

— Père, 57 ans, b.s., pas de xanthomes ; douleurs précordiales. Contrôlé le 2 mai 1964. D.O. : 250.

— Mère, 55 ans, b.s., pas de xanthomes, non contrôlé.

— Deux frères et trois sœurs, sans xanthomes, dont quatre ont été contrôlés, normaux :

|   |   |             |   |   |             |
|---|---|-------------|---|---|-------------|
| 1 | { | C.T. : 2,30 | 2 | { | C.T. : 2,10 |
|   |   | L.T. : 6    |   |   | L.T. : 6,50 |
|   |   | D.O. : 85   |   |   | D.O. : 80   |
| 3 | { | C.T. : 2,10 | 4 | { | C.T. : 2,40 |
|   |   | L.T. : 6    |   |   | L.T. : 6,80 |
|   |   | D.O. : 80   |   |   | D.O. : 80   |

— Sans enfants.

## OBSERVATION N° 58

*Mar... Bernard*, né en 1917, 43 ans

### *Xanthomatose tubéreuse*

— Premiers dépôts xanthomateux en 1957, à l'âge de 40 ans, à développement lentement progressif, au niveau des yeux et des coudes. Intervention chirurgicale, mais récidive sur les cicatrices et autour.

— Premier contrôle en 1957 : C.T. : 4,93.

— Suit un régime assez restreint en graisses et divers traitements hypocholestérolémiants.

— En novembre 1959 :

C.T. : 5,70

L.T. : 26

K. : 220

— En mars 1960 :

C.T. : 5,10

Sérum noté « lactescent »

- Examiné en juillet 1960 :
  - Xanthomes tubéreux typiques, en particulier à la paume des mains.
  - Pas de xanthomes tendineux.
  - Léger gérontoxon.
  - T.A. : 13,5-8,5
  - E.C.G. : normal.
  - Fonds d'yeux : normaux.
  - Radio de crâne : normale.
  - Acide urique et glycémie : normaux.
  - M.B. : — 12,7 %.
  - I 131 : normal haut. Petit goitre.
  - D.O. : 245
  - C.T. : 4,10
  - L.T. : 15
- Mis à un régime pauvre en graisses, en fait vite « élargi ».
- Plusieurs dosages identiques en 1960, 1961, 1962.
- En juillet 1962 :
  - D.O. : 265
  - C.T. : 5,30
  - L.T. : 25
- Non revu depuis.

*Etude familiale :*

- Pupille de la nation et célibataire !

OBSERVATION N° 59

*Pet... Alice, née en 1893, 70 ans*

*Xanthomatose tubéreuse — Infarctus du myocarde*

- Xanthomes tubéreux typiques, apparus vers l'âge de 60 ans.
- A 65 ans, infarctus du myocarde sans angor d'effort préalable. Depuis, angor.
- Examen en décembre 1963 :
  - Obésité légère.
  - Gérontoxon, pas de xanthomes tendineux.
  - Se plaint de vertiges, d'état pseudo-ébrieux, de céphalées postérieures.
  - T.A. : 19-9.
  - Pouls fémoral gauche diminué.
  - D.O. : 260
  - C.T. : 5,20
  - L.T. : 19,30
  - K. : 112
  - T.Gl. : 9,36
- Deux dosages pratiquement identiques à un mois d'intervalle. Malade récente : pas d'étude longitudinale.

*Etude familiale :*

- Grands-parents non connus.
- Père décédé à 37 ans ?
- Mère décédée à 50 ans (hémoptysie).
- Un frère, 80 ans, b.p., non contrôlé.
- Un fils, 43 ans, b.p., non contrôlé.

OBSERVATION N° 60

Jav... Sylvie, 2 ans 1/2

*Xanthomatose juvénile — Hypertriglycémie*

- Consultation motivée par un xanthome de la région malaire de la taille d'une pièce de 10 centimes et la découverte récente d'anomalies biologiques. Le xanthome existe depuis les premières semaines de la vie et a été biopsié le 14 novembre 1961 (Docteur CIVATTE) : « Infiltrat histiocytaire intra-dermique avec surcharge en lipides soudanophiles. »
- Aucun signe en faveur d'un Hand-Schuller-Christian.
- En avril 1963, au décours d'un épisode pulmonaire infectieux, dosage du C.T. (2,80  $\frac{g}{100}$ ) et des L.T. (9  $\frac{g}{100}$ ).
- Le 18 avril 1963 :
  - C.T. : 2,25  $\frac{g}{100}$
  - L.T. : 9,11  $\frac{g}{100}$
  - T.Gl. : 2,22  $\frac{g}{100}$
  - U.F.A. : 0,68 mEq  $\frac{g}{100}$
- Revue le 31 octobre 1963 (pas de régime spécial) :
  - C.T. : 2,40  $\frac{g}{100}$
  - L.T. : 6,50  $\frac{g}{100}$
  - T.Gl. : 1,13  $\frac{g}{100}$
  - D.O. : 80

*Etude familiale :* aucun xanthome.

- G.P.M. décédé à 67 ans, R.A.S.
- G.M.M., 68 ans, b.p., C.T. : 2,80 ; 2 sœurs b.p.
- G.M.P., 66 ans, b.p., C.T. : 3,15 une fois ; une autre fois 2,40.
- G.P.P., 73 ans, b.p., C.T. normal.
- Père, 35 ans, b.p., C.T. normal.
- Mère, 37 ans, b.p., C.T. normal.
- 2 oncles M', b.p., non contrôlés.
- 2 oncles P', b.p., non contrôlés.
- Fratrie : 1 sœur, 5 ans, normale, non contrôlés ; 1 frère, 5 mois, normal.

## SIGNES CLINIQUES

---

### I. — LES SIGNES CLASSIQUES DE L'HYPERLIPEMIE ESSENTIELLE

#### A) XANTHOMES ERUPTIFS

Petites papules d'une taille variant entre celle d'une tête d'épingle à celle d'un pois, de couleur jaune beurre, entourées les premiers temps d'une aréole rouge, isolées ou groupées en bouquet ou en traînées, en nombre très variable, siégeant le plus souvent au niveau du tronc et des fesses. Ils disparaissent en quelques semaines parallèlement à la baisse des lipides totaux sous l'influence d'un régime sans graisses et peuvent réapparaître lors d'une rechute avec relâchement du régime. En réalité, ils sont extrêmement fugaces.

Telle est la description classique. Ajoutons que la plupart des auteurs chiffrent leur fréquence à un cas sur deux d'hyperlipémie.

Or parmi nos malades, 5 seulement (Obs. n<sup>os</sup> 29, 33, 37, 47, 50) ont présenté de telles lésions. On remarquera d'emblée que ces 5 observations concernent des hyperlipémies majeures et que ce groupe comprend les deux enfants en très bas âge de la série (12 %) (18 % des hyperlipémies majeures).

- *Obs. n° 29* : les xanthomes sont petits, très peu nombreux et n'ont pas régressé pendant la durée d'étude de la maladie, à vrai dire bien courte.
- *Obs. n° 33* : ils sont également très peu nombreux, n'ont pas été notés lors du premier examen et les L.T. étaient à 18 g lors de leur découverte !
- *Obs. n° 37* : ils sont bien plus nombreux, s'accompagnent d'un dépôt xanthomateux sur une paupière; mais se modifient peu malgré d'importantes variations des L.T.

- *Obs. n° 47* : une fois dans l'observation, on note la présence d'une bouffée de xanthomes au niveau du coude droit, de la taille d'une lentille, mais la description est incomplète et c'est la seule fois où ces xanthomes sont cités.
- *Obs. n° 50* : les xanthomes sont typiques, très nombreux, évoluant par poussées, grossièrement parallèles aux chiffres des L.T. Malade diabétique.

On remarquera :

- 1° Que certains malades ayant atteint respectivement 94, 96, 149, 150 g de L.T. n'ont jamais présenté de xanthomes éruptifs.
- 2° Que nos 5 malades n'ont jamais présenté d'éruption papulo-vésiculeuse laissant sourdre un liquide laiteux, comme cela a été décrit à plusieurs reprises dans la littérature.
- 3° Que l'une de nos 60 malades qui est justement l'une des 5, mais la moins typique (*Obs. n° 47*), avait des lésions des muqueuses. En effet, un examen au spéculum avait été fait devant des métrorragies. Un aspect inflammatoire du col fut trouvé et, sur le pourtour des zones lugol négatives, on voyait au colposcope des dépôts de graisses très importants.  
On peut peut-être rapprocher cela des lésions de la muqueuse buccale décrites dans le cas princeps de BURGER et GRUTZ.
- 4° Enfin, parmi ces 5 malades, seule la précédente (*Obs. n° 47*) a présenté une crise douloureuse abdominale d'ailleurs bien atypique.

## B) CRISES DOULOUREUSES ABDOMINALES

Classiquement relevées dans un cas sur deux, elles révèlent souvent la maladie. Tantôt, elles sont peu intenses, simple gêne épigastrique, tantôt au contraire, associées à des vomissements épuisants, elles en imposent pour un syndrome chirurgical aigu et d'ailleurs dans de nombreux cas une laparotomie a été faite vérifiant l'absence de lésions des organes abdominaux. Cette douleur dure deux à quatre jours, le temps probablement que la diète qui en résulte permette la baisse des lipides sanguins en dessous d'un seuil évalué par HOLT à environ 80 g. Des rechutes peuvent se produire. Une explication satisfaisante n'a jamais été fournie : la plus en vogue est celle de la distension des organes par les graisses.

Parmi nos malades, 24 ont présenté des crises douloureuses abdominales (40 %), soit :

- 3 hyperlipémies mineures (sur 13) : 23 % (Obs. n<sup>os</sup> 1, 5, 7);
- 7 hyperlipémies modérées (sur 15) : 46 % (Obs. n<sup>os</sup> 16, 18, 20, 24, 26, 27, 28);
- 14 hyperlipémies majeures (sur 28) : 50 % (Obs. n<sup>os</sup> 31, 34, 40, 42, 44, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 55, 56).

Mais encore faut-il préciser ce que l'on entend dans ces cas par douleurs abdominales. C'est ainsi que l'on peut distinguer :

- *Obs. n° 1* : depuis l'enfance, crises douloureuses épigastriques avec vomissements, durant 12 à 24 heures, siégeant aussi parfois dans l'hypochondre droit. Pas de radios.
- *Obs. n° 5* : depuis de nombreuses années, brûlures épigastriques. Gastrite radiologique.
- *Obs. n° 7* : troubles d'allure colitique.
- *Obs. n° 16* : pendant une année, douleurs sourdes de l'hypochondre droit et vomissements au réveil. Finalement, opéré de « l'appendicite ». Les douleurs ont cédé depuis. (On notera à propos de ce malade classé aux hyperlipémies modérées, car ses L.T. n'ont jamais dépassé 25 g, qu'en 1960, à l'époque des douleurs, un C.T. avait été trouvé à 6 g, ce qui peut laisser supposer que les L.T. ont atteint à cette époque des taux plus élevés.)
- *Obs. n° 18* : on aurait parlé en 1956 d'ulcère du pylore.
- *Obs. n° 20* : syndrome postural évoquant une hernie diaphragmatique, mais pas de hernie à la radio, mais par contre suspicion d'ulcère de la petite courbure.
- *Obs. n° 24* : quelques douleurs très vagues dans les huit jours précédant l'ictère, au cours duquel on découvrit l'hyperlipémie.
- *Obs. n° 26* : hémochromatose. Radios digestives normales. Douleurs très imprécises.
- *Obs. n° 27* : pancréatite biologique et ulcères gastriques géants.
- *Obs. n° 28* : douleurs de l'hypochondre droit, non rythmées par les repas, sans vomissements, calmées par le belladéal. Radios digestives et biliaires normales.
- *Obs. n° 31* : ulcère de l'estomac vérifié radiologiquement. Douleurs assez peu typiques d'ulcère. Mais un nouvel épisode, cette fois sans anomalies radiologiques, et les L.T. étaient à 94. Les douleurs duraient plusieurs semaines.

- *Obs. n° 34* : brûlures épigastriques pendant une semaine chez un éthylique.
- *Obs. n° 40* : brûlures et crampes épigastriques pendant une huitaine de jours, sans lésions radiologiques, sans hépatomégalie à cette époque. Les lipides n'ont pas été dosés à cette date.
- *Obs. n° 42* : vagues douleurs de rythme imprécis depuis de nombreuses années, siégeant dans l'hypochondre gauche et la région pré-cordiale.
- *Obs. n° 44* : six ans avant la découverte de l'hyperlipémie, brûlures épigastriques sans lésion radiologiquement visible qui ne se sont jamais renouvelées, même au moment de la découverte de l'hyperlipémie.
- *Obs. n° 45* : pancréatite œdémateuse vérifiée opératoirement. La douleur, atroce, brutale, avait été précédée pendant des mois par des brûlures épigastriques.
- *Obs. n° 46* : douleurs épigastriques permanentes pendant un mois qui font découvrir la maladie. Mais elles se reproduisent à plusieurs reprises avec des chiffres de lipides voisins de la normale.
- *Obs. n° 47* : une crise de douleurs de l'hypochondre droit avec vomissements inaugurerait le coma qui va révéler la maladie.
- *Obs. n° 49* : de vagues douleurs épigastriques pendant plusieurs semaines, sans périodicité nette, ont fait porté sur le vu de radios discutables un diagnostic d'ulcus de la petite courbure, non retrouvé plus tard sur les clichés et en gastroscopie. Quoi qu'il en soit, avec une lipémie à 149 g, le malade n'avait pas de douleurs !
- *Obs. n° 51* : douleur épigastrique brutale, pliant le malade en deux, qui va durer une semaine, sans lésion radiologique et qui va entraîner la découverte de l'hyperlipémie.
- *Obs. n° 52* : pendant plusieurs mois, petites crampes épigastriques, non rythmées, avec vomissements, sans lésion radiologiquement visible.
- *Obs. n° 53* : pancréatite vérifiée opératoirement.
- *Obs. n° 55* : douleurs abdominales vagues, de siège épigastrique, avec anémie. Mais aucune douleur avec une lipémie à 150 g !
- *Obs. n° 56* : pancréatite aiguë nécrosante à rechute.

En bref, on peut dire :

- que seule l'observation n° 51 ressemble de près à la description classique ;  
que les observations n°s 1, 16, 31 s'en rapprochent peut-être.

Et l'on peut conclure en disant :

- que n'importe quelle douleur abdominale peut se rencontrer au cours d'une hyperlipémie sans que le rapport de causalité

soit d'ailleurs établi et que la constatation, en tous cas, d'absence d'anomalies radiologiques doit faire penser à l'hyperlipémie ;

- et sans aborder pour l'instant le problème des pancréatites que leur fréquence comme cause de douleurs abdominales au cours d'un syndrome hyperlipémique, doit faire demander systématiquement un dosage des enzymes en cas d'association douleur + hyperlipémie, encore une fois sans préjuger des rapports entre les deux affections.

### C) HEPATOMEGALIE

Symptôme classique, associée le plus souvent à une splénomégalie, elle est fréquemment reconnue à l'issue des crises douloureuses abdominales, quand la palpation profonde de l'abdomen devient possible. C'est une hépatomégalie homogène, ferme, non douloureuse, sans ictère, sans cirrhose ou hypertension portale, dépendant de l'engorgement lipidique de l'organisme : elle régresse avec le chiffre des lipides sous l'influence du régime sans graisses.

L'hépatomégalie peut exister sans splénomégalie et inversement. La splénomégalie est très fréquente chez l'enfant.

Dans notre série :

- a) Une hépatomégalie plus ou moins importante a été trouvée 23 fois sur 60 (38 %), soit :
  - 2 hyperlipémies mineures sur 13 : 15,5 % (Obs. n<sup>os</sup> 7, 11);
  - 5 hyperlipémies modérées sur 15 : 33,5 % (Obs. n<sup>os</sup> 16, 20, 21, 26, 27);
  - 16 hyperlipémies majeures sur 28 : 57 % (Obs. n<sup>os</sup> 31, 32, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 49, 50, 51, 52, 55).
- b) La splénomégalie a été notée 3 fois sur 60 (5 %), soit :
  - 1 hyperlipémie modérée : 6,5 % (Obs. n<sup>o</sup> 27);
  - 2 hyperlipémies majeures : 7 % (Obs. n<sup>os</sup> 32, 55).

Il est intéressant de noter à propos de ces splénomégalies :

- a) Qu'à chaque fois elles s'accompagnaient d'un gros foie.
- b) Que chacune avait des particularités :

- *Obs. n<sup>o</sup> 27* : pas de cirrhose biologique et anatomique. Ulcères gastriques et pancréatite biologique. A la splénoportographie : pression à 11 cm d'eau, mais pas d'injection du tronc porte. Existence d'une anémie associée. (Ponction sternale normale.)

- *Obs. n° 32* : pas de cirrhose. Découverte uniquement à la laparoscopie. Diabète lipo-atrophique.
- *Obs. n° 55* : l'association douleurs abdominales, splénomégalie, anémie avait fait porter le diagnostic de maladie de Hodgkin à forme abdominale, diagnostic erroné. Mais à Paris, avec un chiffre de L.T. à 150 g, on ne retrouvait plus cette splénomégalie.

L'étude plus discriminative des cas avec hépatomégalie est instructive. On peut ainsi noter que la répartition des observations selon divers critères est la suivante :

- a) Hépatomégalie ayant régressé au régime sans graisses ou spontanément :
  - complètement : *Obs. n°s 7, 32, 42, 49* (sans lendemain), 51, 52 ;
  - incomplètement : *Obs. n°s 34 et 46.*
- b) Hépatomégalie chez un éthylique : *Obs. n°s 7, 16, 20, 21, 34, 38, 42, 44, 46, 49, 51, 52, 55.*
- c) Hépatomégalie et xanthomes éruptifs : *Obs. n°s 31, 34.*
- d) Hépatomégalie et douleurs abdominales (avec tout ce que cela veut dire...) : *Obs. n°s 7, 16, 20, 26, 27, 37, 42, 44, 46, 49, 50, 51, 52, 55.*
- e) Hépatomégalie de cirrhose certaine (associée à une stéatose) : *Obs. n° 46.*
- f) Hépatomégalie avec stéatose et fibrose débutante à la P.B.F. : *Obs. n°s 16, 32, 49, 52.*
- g) Hépatomégalie avec stéatose pure à la P.B.F. : *Obs. n°s 7, 21, 27, 31, 38, 45, 55.*
- h) Hémochromatose : *Obs. n° 26.*
- i) Histiocytose avec stéatose et fibrose très mutilante : *Obs. n° 37.*

Ceci appelle quelques commentaires :

- 1° Incontestablement, l'hépatomégalie est un signe fréquent des hyperlipémies majeures, mais là encore le terme hépatomégalie recouvre plusieurs choses.
- 2° L'association à l'éthylisme contribue d'ailleurs à compliquer l'interprétation de cette hépatomégalie.
- 3° Le caractère régressif avec la baisse des L.T. est loin d'être retrouvé souvent.

- 4° Certaines hyperlipémies, avec des chiffres très élevés (Obs. n<sup>os</sup> 30, 33), ne s'accompagnent pas d'hépatomégalie.
- 5° Enfin, certaines observations (Obs. n<sup>os</sup> 30, 54, 24), sans s'accompagner d'hépatomégalie, sont associées à des anomalies biologiques du foie.
- L'Obs. n<sup>o</sup> 24 est probablement une hépatite.
  - L'Obs. n<sup>o</sup> 54 ressemble à une rétention transitoire.
  - L'Obs. n<sup>o</sup> 30 s'accompagne d'une bilirubinémie et d'une B.S.P. anormales, mais la ponction-biopsie montre un foie normal (pour des L.T. à 8 g ce jour-là).

#### D) ANOMALIES OCULAIRES

##### a) LA LIPÉMIE RÉTINIENNE :

Notée dans l'observation de BURGER et GRUTZ, connue d'ailleurs depuis longtemps par les ophtalmologistes dans des cas de diabète non traités, elle est fréquemment retrouvée dans les observations publiées. Elle ne s'accompagne d'aucun signe fonctionnel. Elle est la manifestation visible du trouble sérique par la surcharge en chylomicrons. Elle disparaît avec la baisse des lipides.

En tous cas, parmi nos 60 observations, elle n'a été notée que 2 fois (Obs. n<sup>os</sup> 32, 40) :

- dans le premier cas (Obs. n<sup>o</sup> 32), alors qu'elle n'avait pas été notée à une première poussée à plus de 90 g de lipides totaux, elle a été notée à l'occasion d'une autre poussée aux mêmes chiffres ;
- dans le deuxième cas (Obs. n<sup>o</sup> 40), elle a été notée alors que le chiffre des L.T. était à 48.

Mais dans un grand nombre de cas, les examens oculaires ont été faits à distance d'une forte poussée hyperlipémique, ou non faits (ce qui est le cas pour 11 hyperlipémies mineures, 9 hyperlipémies modérées, 7 hyperlipémies majeures). Malgré tout, pour des chiffres supérieurs à 50 g la plupart du temps, aucune lipémie n'a été notée.

##### b) LA KÉRATITE LIPÉMIQUE :

Elle n'a jamais été recherchée.

## E) AUTRES CARACTERES

Deux autres caractères classiques de l'hyperlipémie doivent encore être étudiés :

- la possibilité de rémissions complètes sous l'influence d'un régime sans graisses ;
- la possibilité de transmission génétique.

Pour la commodité de l'exposé, nous les étudierons plus loin.

Quant à la présence de cellules spumeuses dans la moelle osseuse, nous ne l'avons pas recherchée, et quand une ponction sternale était faite au cours d'une hyperlipémie avec anémie, nous n'avons pas retrouvé de telles cellules.

## II. — SIGNES NON CLASSIQUES

Nous voudrions maintenant montrer qu'à côté de ces signes classiques, il en est d'autres qui méritent qu'on s'y arrête soit à cause de leur fréquence, soit à cause de leur caractère très particulier.

### A) AUTRES XANTHOMES DEPOTS DE CHOLESTEROL

Mis à part le cas de xanthome juvénile (Obs. n° 60) et les 3 xanthomatoses tubéreuses (Obs. n<sup>os</sup> 57, 58, 59), aucun autre xanthome qu'éruptif n'a été rencontré. En particulier, il n'y a aucun cas avec xanthome tendineux (et nous les avons systématiquement recherchés).

Nous avons noté une fois un xanthélasma et 6 fois un gérontoxon dans :

- 2 cas d'hyperlipémie mineure (Obs. n<sup>os</sup> 4 et 8 : 59 et 40 ans);
- 1 cas d'hyperlipémie modérée (Obs. n° 14 : 29 ans);
- 1 cas d'hyperlipémie majeure (Obs. n° 39 : 43 ans);
- 2 cas de xanthomatose tubéreuse (Obs. n<sup>os</sup> 58, 59 : 40 et 60 ans).

Ceci n'appelle pas grand commentaire. La fréquence du gérontoxon chez les individus dépourvus de toute anomalie lipidique sérique est bien connue.

## B) AUTRES SIGNES

Dans un grand nombre de cas, certains signes ont été notés (surtout signes fonctionnels) et nous avons fini, étant donné la fréquence avec laquelle ils étaient rencontrés, par prendre l'habitude de les rechercher systématiquement et de leur accorder une certaine valeur. Il faut d'ailleurs noter que leur fréquence est probablement beaucoup plus grande, car dans les premiers temps, nous ne les recherchions pas systématiquement.

### 1) LA SOMNOLENCE :

Elle a été notée 14 fois, soit :

- 2 hyperlipémies mineures (Obs. n<sup>os</sup> 1, 7);
- 4 hyperlipémies modérées (Obs. n<sup>os</sup> 16, 20, 23, 24);
- 8 hyperlipémies majeures (Obs. n<sup>os</sup> 30, 31, 39, 41, 44, 45, 51, 52).

Il s'agit d'une somnolence souvent permanente, durant toute la journée, mais toujours exagérée après les repas, surtout les repas gras. Parfois, elle est seulement post-prandiale, mais quand même prolongée. Chacun d'entre nous l'a rencontrée après un repas abondant, mais pas avec cette constance et cette durée.

### 2) L'ASTHÉNIE :

Egalement très particulière, elle est souvent associée à la somnolence. Il s'agit d'une lassitude profonde, de toute la journée, nettement disproportionnée vis-à-vis des efforts demandés.

Dans certains cas, une asthénie sexuelle a été remarquée, mais c'est un des symptômes les plus difficiles à faire détailler chez les malades et l'éventail des âges et des natures fait que sa fréquence et son intérêt sont difficiles à chiffrer. Malgré tout, nous pensons qu'une impuissance récente chez un homme jeune, au même titre qu'elle fait palper les fémorales, chercher un diabète, doit entraîner un dosage des lipides.

Quoi qu'il en soit, cette asthénie a été notée 19 fois ! Soit :

- 4 hyperlipémies mineures (Obs. n<sup>os</sup> 3, 4, 5, 7);
- 5 hyperlipémies modérées (Obs. n<sup>os</sup> 16, 23, 24, 26, 28);
- 10 hyperlipémies majeures (Obs. n<sup>os</sup> 31, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 52, 54).

### 3) VOMISSEMENTS :

Symptôme extrêmement fréquent, le plus souvent associé aux douleurs abdominales ; dans certains cas, il existe sans douleurs, ce qui à notre avis lui donne une valeur encore plus grande. Ces vomissements n'ont rien de particulier en eux-mêmes. Ils sont généralement alimentaires, sans horaire fixe ; ils ont été notés 23 fois ! Soit :

- 2 hyperlipémies mineures (Obs. n<sup>os</sup> 1, 11) ;
- 5 hyperlipémies modérées (Obs. n<sup>os</sup> 16, 20, 23, 24, 27) ;
- 16 hyperlipémies majeures (Obs. n<sup>os</sup> 31, 33, 34, 37, 38, 40, 42, 44, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 56).

On remarquera l'extrême fréquence (plus d'un cas sur deux) dans les hyperlipémies majeures.

### 4) ANOREXIE :

Elle nous paraît représenter un symptôme particulier, d'autant plus remarquable qu'elle survient chez des obèses le plus souvent. Elle est globale : nous n'avons pas remarqué qu'elle concernait tel ou tel type d'aliment.

Elle a été notée 9 fois :

- 3 cas d'hyperlipémie modérée (Obs. n<sup>os</sup> 16, 24, 26) ;
- 6 cas d'hyperlipémie majeure (Obs. n<sup>os</sup> 34, 37, 42, 46, 53, 54).

### 5) AMAIGRISSEMENT :

Symptôme également important, pas toujours associé à l'anorexie, bien entendu en dehors de toute perte de poids due à un régime volontaire.

Il a été noté 12 fois, soit :

- 3 hyperlipémies modérées (Obs. n<sup>os</sup> 16, 26, 27) ;
- 9 hyperlipémies majeures (Obs. n<sup>os</sup> 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 50, 53).

(Seules les observations n<sup>os</sup> 16, 26, 34, 37, 53 avaient une anorexie associée.)

### 6) DIARRHÉE :

Rencontrée 13 fois, nous avons tenté d'y trouver, quand ce n'était pas le cas à l'évidence, un indice du mauvais fonctionnement du pancréas exocrine. Nous verrons à propos des pancréatites que nos recherches n'ont pas été couronnées de succès. Ces 13 cas se répartissent ainsi :

- 2 hyperlipémies modérées (Obs. n<sup>os</sup> 16, 27);
- 11 hyperlipémies majeures (Obs. n<sup>os</sup> 33, 35, 37, 38, 39, 45, 46, 49, 52, 53, 56).

Pour conclure, on notera pour l'anorexie, la diarrhée, l'amaigrissement, que ces signes n'ont jamais été notés en cas d'hyperlipémie mineure et que certaines observations (Obs. n<sup>os</sup> 16, 27) sont particulièrement riches en symptômes que nous venons de décrire.

---

## ASPECTS BIOLOGIQUES

---

Il convient d'envisager, sous ce terme, l'étude des différents métabolismes (lipides, glucides, protides), mais aussi l'étude des différentes fonctions (foie, rein, tube digestif, glandes endocrines, etc.).

### I. — METABOLISME LIPIDIQUE

Il est à envisager sous deux aspects :

- a) L'un statique.
- b) L'autre dynamique :
  - à court terme ;
  - à long terme.

En fait, ces deux aspects sont très étroitement liés et tous deux ont des incidences sur le plan du diagnostic des hyperlipémies, en particulier dans certains cas difficiles à classer dans le cadre des hyperlipémies.

#### A) ASPECT BIOLOGIQUE STATIQUE

##### a) TURBIDITÉ DU SÉRUM :

Le trait biologique le plus simple à rechercher est bien entendu l'étude de la turbidité du sérum (et non du plasma dont l'aspect normal est souvent trouble) après coagulation, rétraction et décantation du caillot, bien sûr après un minimum de quatorze à seize heures de jeûne.

On peut ainsi être à même de déceler la lactescence plus ou moins marquée ou la simple turbidité du sérum. Ce trouble du sérum est dû, c'est bien connu, à la présence de graisses en émulsion, sous

forme de sphérules animées de mouvements browniens, de taille variant entre 0,1 et 1,5  $\mu$ , et diffractant la lumière. Ce sont les chylomicrons formés pour la plus grande partie de triglycérides.

Au-delà de 15 g % de L.T., l'aspect lactescent du sérum est évident à l'œil nu. En dessous, il est nécessaire de faire appel à des méthodes physiques d'appréciation et nous utilisons la méthode spectrophotométrique à la longueur d'onde de 650  $m\mu$  (nos résultats étant exprimés  $\times 1.000$ ). Ce trouble du sérum est en liaison directe avec son contenu en T.Gl. Ce contrôle est donc le plus simple qui existe pour détecter une telle surcharge. Un sérum trouble classant immédiatement la variété d'hyperlipidémie en cause. Il n'empêche que s'il existe un parallélisme entre D.O. et T.Gl., il n'est que grossier, ne permet pas de doser véritablement les T.Gl. et dans les hypertriglycéridémies mineures l'étude de la D.O. est parfois en défaut pour détecter l'élévation des T.Gl. Le *Tableau II* représentant nos 13 hyperlipémies mineures avec les différents dosages, montre bien que dans certains cas le dosage des T.Gl. l'emporte — et de loin — comme méthode « fine » de diagnostic.

En tous cas, il reste que dans les hyperlipémies modérées ou majeures la valeur diagnostique est considérable et qu'une telle méthode est susceptible de faire gagner beaucoup de temps, et d'argent, en évitant d'avoir recours à des méthodes fines et précises de dosages des différents constituants lipidiques du sérum, ou bien d'éviter les grossières causes d'erreur dont sont grevées les méthodes simples mais peu précises de dosage.

#### b) TECHNIQUES D'ANALYSE LIPIDIQUE :

En effet, les techniques d'analyse lipidique dont on dispose aujourd'hui sont multiples, mais de difficulté de réalisation ou de valeur inégales. Les fractions à doser sont diverses mais, bien entendu, pour être valablement interprétées, doivent être dosées simultanément sur le même échantillon sanguin.

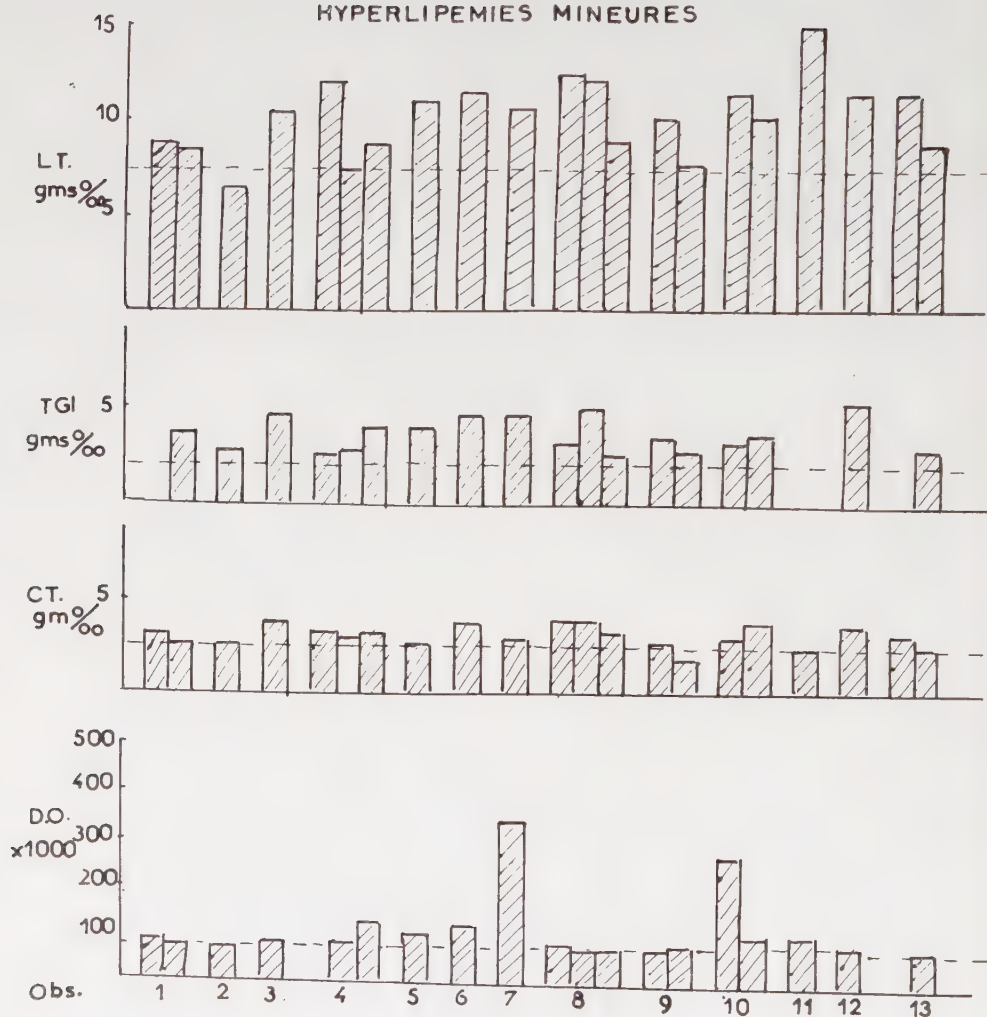
De toutes les fractions dosables :

- L.T. (ou acides gras estérifiés totaux);
- C.T. (fractionnable en C. libre et C. estérifié);
- triglycérides ;
- phospholipides ;
- acides gras non estérifiés;

les trois premières nous paraissent personnellement les plus importantes à doser et à suivre au cours de l'évolution de la maladie.

TABLEAU II

HYPERLIPEMIES MINEURES



c) FORMULE CHIMIQUE :

La formule chimique des hyperlipémies présente en effet, quelle que soit l'intensité ou la variété d'hyperlipémie, certains traits constants, alors qu'il n'en est pas de même, comme nous le verrons plus loin, en matière de distribution lipoprotéique.

On sait que la caractéristique fondamentale de la maladie est d'être une surcharge prédominante en T.Gl. (hypertriglycéridémie étant d'ailleurs le terme générique de loin le plus souhaitable).

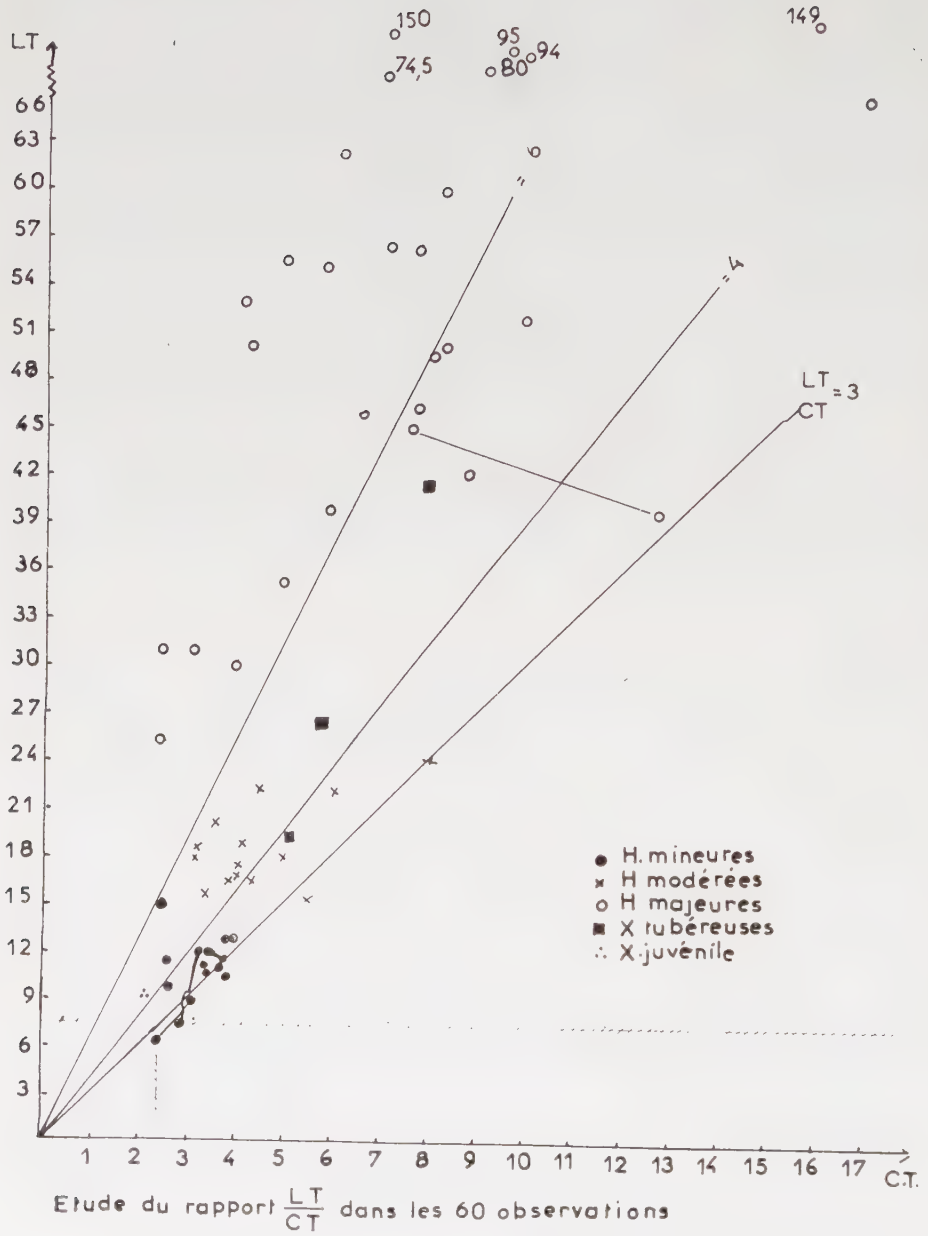
— Actuellement, on dispose de méthodes de dosage direct des T.Gl. Plusieurs méthodes existent. La méthode que nous employons, nous l'avons dit, est celle de SILVERSMITH, modifiée par BORGSTROM.

— Mais il existe un procédé simple, indirect, d'estimation de l'hypertriglycéridémie, accessible à n'importe quel laboratoire : c'est la confrontation du chiffre de cholestérolémie et du chiffre des L.T. Le cholestérol est en effet élevé dans la plupart des hyperlipémies, parfois d'une manière considérable, mais il existe obligatoirement une disproportion telle entre l'élévation du chiffre des L.T. et celui du C.T. que compte tenu des variations habituellement très parallèles du cholestérol et des phospholipides, celle-ci ne saurait s'expliquer sans mettre en cause une élévation élective des T.Gl.

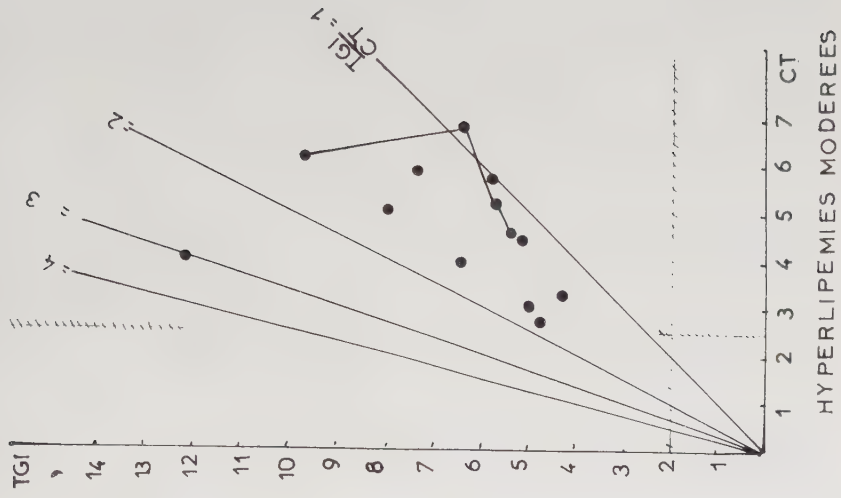
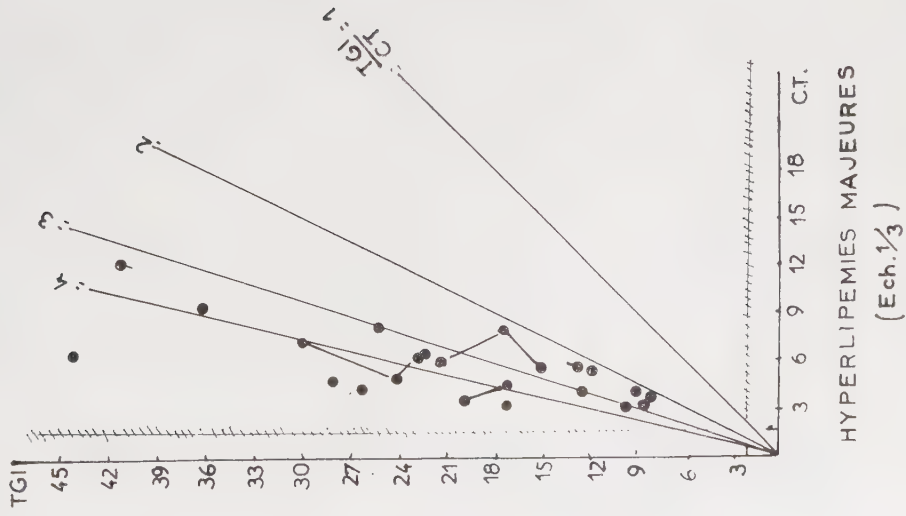
Dans l'expérience des techniques de dosages que nous pratiquons et auxquelles nous sommes habitués, nous considérons qu'à partir du moment où le taux des L.T. excède le triple du chiffre de C.T., la surcharge prédominante est une surcharge en T.Gl. et que l'on a affaire non pas à une hypercholestérolémie essentielle, mais à une hyperlipémie. Ce hiatus entre L.T. et C.T. atteint parfois des valeurs considérables. En tous cas, si l'habitude était prise de doser à la fois le C.T. et les L.T., on ne verrait plus dans nos consultations des hypertriglycéridémies méconnues pendant des années et classées comme hypercholestérolémies sur la foi de dosage isolé de ce lipide particulier, ou ce qui est pire, passées inaperçues sur la foi d'un dosage normal de C.T.

Les *Tableaux III* et *IVa-b-c-d* montrent, dans nos différentes catégories d'hyperlipémies (et dans la xanthomatose tendineuse à titre de comparaison), les rapports L.T./C.T. et T.Gl./C.T. Ce dernier rapport mettant en évidence le trouble même de la maladie. On remarquera qu'il est un certain nombre de cas limite, voire litigieux dans les hypertriglycéridémies mineures (*Tableau IVc*). Nous aurons à revenir sur ces problèmes très intéressants des cas frontières.

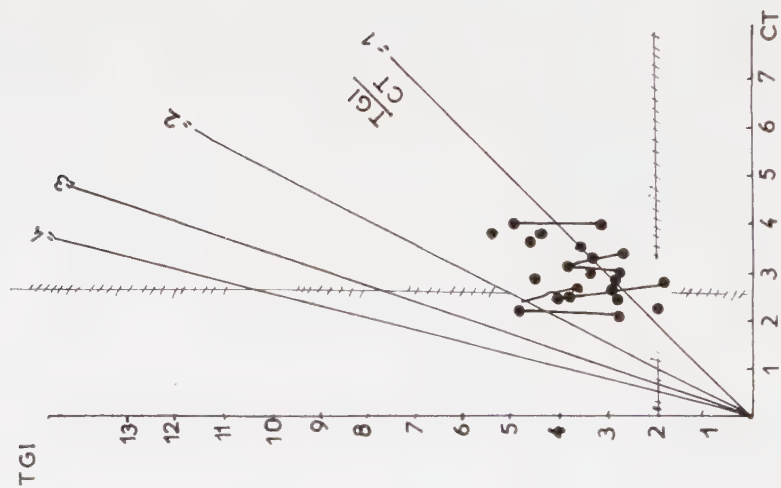
TABLEAU III



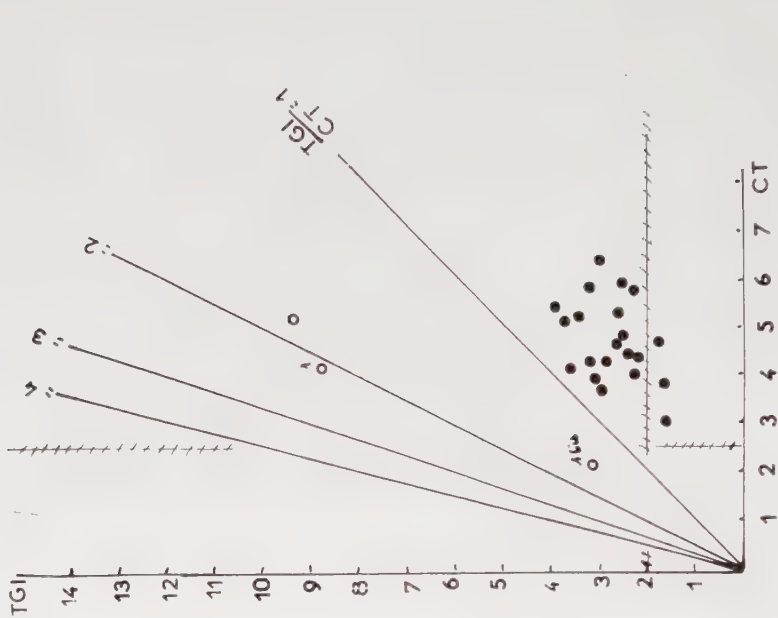
TABLEAUX IVa et IVb



TABLEAUX IV<sub>c</sub> et IV<sub>d</sub>



HYPERLIPÉMIES MINEURES



XANTHOMATOSES TUBÉREUSES (○)  
XANTHOMATOSES TENDINEUSES (●)

d) TAUX DE CHOLESTÉROL :

Le taux de cholestérol est variable dans les hyperlipémies. Il peut être normal ; mais ceci est, dans notre expérience, tout à fait exceptionnel, tout au moins dans les hyperlipémies majeures. Au contraire, il est souvent très élevé, pouvant atteindre ou même dépasser 10 gms  $\%$ . De telles valeurs sont tout à fait insolites dans les hypercholestérolémies essentielles qui dépassent rarement les chiffres de 7 à 8 gms  $\%$ . A telle enseigne que notre expérience nous amène à proposer, malgré son apparent paradoxe, l'aphorisme qu'une hypercholestérolémie « invraisemblable » après 9 ou 10 gms  $\%$  est une invitation directe à rechercher pour l'expliquer une hyperlipémie, et à compléter immédiatement son bilan par un contrôle de l'aspect du sérum à jeun, des lipides totaux, et simultanément si possible des triglycérides.

A côté de cette caractéristique évocatrice, mais loin d'être constante, l'hypercholestérolémie des hyperlipémies présente une deuxième caractéristique qui est quasi constante et très utile au diagnostic devant une succession de dosages exclusifs du cholestérol. C'est l'importance de ses fluctuations d'un dosage à l'autre, souvent de l'ordre du gramme dans les taux élevés, et pouvant passer en quelques jours, au gré des circonstances ambiantes, de chiffres fort élevés à des chiffres voisins de la normale. Cette hypercholestérolémie que nous désignons volontiers sous le terme d'« hypercholestérolème accordéon », constitue pour nous un très fréquent moyen de rattrapage, sur des dosages répétés mais isolés de cholestérol, du diagnostic d'hyperlipémie. Enfin, une dernière particularité du dosage purement chimique du cholestérol est l'observation fréquente d'un degré d'estérification nettement inférieur à la normale, en dépit d'une fonction hépatique absolument normale. Sans pouvoir la détailler dans son interprétation, il faut connaître l'intérêt pratique de cette constatation sur les feuilles de dosage pour le rattrapage diagnostique d'une hyperlipémie.

En ce qui concerne le dosage des *phospholipides*, nous nous en tiendrons aux données classiques de la littérature qui rapportent des valeurs assez parallèles à celles du cholestérol total, quoique moins élevées. Nous les avons dosés quelquefois et nos résultats n'ont fait que confirmer ces données.

e) DOSAGE DES ACIDES GRAS :

Nous avons, par contre, une plus grande expérience personnelle du dosage des acides gras non estérifiés, du dosage des N.E.F.A. dans les hyperlipémies dont les premiers résultats furent rapportés en 1961 par le Docteur J.-L. DE GENNES [54].

Bien que leur taux puisse également varier dans une très grande amplitude, il s'avère très souvent supérieur à 0,65 mEq/l, constatation assez particulière aux hypertriglycéridémies et beaucoup plus rare dans les hypercholestérolémies essentielles.

f) A côté de ces dosages purement chimiques, il existe de nombreux autres procédés d'étude de la surcharge lipidique des hyperlipémies. La plupart se réfèrent au fait de la distribution lipoprotéique obligatoire des lipides circulants.

En effet, certaines généralités régissent la distribution des lipides à travers les différentes lipoprotéines. Elles ont été mises en évidence par les travaux initiaux de GOFMAN, puis de ses élèves LINDGREN et NICHOLS, et par ailleurs par ceux de BRAGDON, HAVEL, puis FREDRICKSON en ultra-centrifugation séparatrice. Pratiquement, les lipoprotéines sont d'autant plus volumineuses, de densité d'autant plus faible, d'autant moins équipées en protéine (substrat de leur potentiel électrostatique) qu'elles sont plus chargées en T.Gl.

α) *En électrophorèse sur papier*, les modifications sont les suivantes :

Une grosse partie des lipides n'a pas tendance à « migrer » et reste pratiquement au point de dépôt. Cette tache correspond aux chylomicrons représentant la surcharge lipidique majeure des hyperlipémies importantes. (Elle est appelée un peu abusivement :  $\beta$ -lipoprotéines ultra-lentes.)

En fait, tous les intermédiaires existent entre cette augmentation quasi exclusive des chylomicrons et les états intermédiaires plus fréquents où s'associent à une surcharge en chylomicrons une surcharge en  $\beta$ -lipoprotéines légères, responsable d'une tache intermédiaire située en arrière des  $\beta$ -lipoprotéines principales, ou contribuant à former une « trainée » continue de la ligne de dépôt du sérum jusqu'à celles-ci.

Dans nos 60 cas d'hyperlipémie, peu d'électrophorèses sur papier furent faites en réalité.

β) Beaucoup plus intéressantes sont les modifications en *ultra-centrifugation*. Il n'est pas question ici de détailler la technique et les résultats que nous avons obtenus. On les trouvera détaillés dans l'article récent de DE GENNES et POLONOVSKI [56]. Depuis d'ailleurs, de nouvelles ultra-centrifugations sur de nouveaux malades ont été faites, confirmant les premiers résultats. Nous rappellerons seulement les points principaux :

1° *Dans les hyperlipémies* intenses, la surcharge lipidique majeure flotte à la densité critique de 1,019, séparant les  $\beta$ -lipoprotéines légères ( $S_f > 12$ ) des  $\beta$ -lipoprotéines lourdes ( $S_f 0 - 12$ ).

Il est encore possible et même souhaitable de fractionner les  $\beta$  légères en chylomicrons flottant à la densité de 1,006 et représentant les molécules Sf 400 — 40.000, et les molécules plus lourdes restantes comprises entre D 1,019 et 1,006, séparables d'ailleurs en ultra-centrifugation analytique en différentes vagues ou classes de flottation (Sf 12 — 20, Sf 20 — 100, Sf 100 — 400).

Dans les hyperlipémies, la plus grande partie de la surcharge lipidique se trouve déplacée dans les  $\beta$ -L.P. légères aux dépens des  $\beta$ -L.P. lourdes.

En réalité, c'est surtout dans les chylomicrons qu'elle se trouve (D 1,006 ; Sf > 400). On constate également une baisse des  $\beta$ -L.P. lourdes et des  $\alpha$ -L.P., mais il est probable qu'elles existent dans le plasma et sont entraînées dans la couche des chylomicrons par une absorption plus ou moins sélective.

L'étude de la distribution lipidique et des rapports des constituants lipidiques entre eux, selon les classes de séparation, donne les résultats suivants :

- énorme prédominance des acides gras estérifiés dans les chylomicrons attestant la surcharge majeure en T.Gl ;
- le rapport C.T./Ph.L le plus souvent un peu en-dessous de 1 est conforme à ce que l'on rencontre habituellement dans les  $\beta$ -légères ;
- dans les  $\beta$ -lourdes, les pourcentages de C.T. et de Ph.L. sont à peu près normaux. Ils semblent par contre abaissés dans les  $\alpha$ -L.P.

2° Dans les *xanthomatoses tubéreuses*, les modifications d'ultra-centrifugation sont différentes.

- La surcharge majeure se trouve dans les  $\beta$ -L.P. légères et non dans les chylomicrons.
- Il existe une baisse des  $\beta$ -L.P. lourdes.
- Les  $\alpha$ -L.P. semblent voisines de la normale.
- Le taux des acides gras estérifiés est très élevé dans les  $\beta$ -L.P. légères.
- On notera surtout que dans ces  $\beta$ -L.P. légères, il existe une nette augmentation du pourcentage du C.T. et non de celui des Ph.L., ce qui entraîne un rapport C.T./Ph.L. supérieur à un (1,36-1,38) voisin de celui qui existe dans les  $\beta$ -lourdes. Il n'empêche que la surcharge reste une surcharge prédominante en T.Gl.

Cette surcharge intéresse les  $\beta$ -lipoprotéines légères des classes Sf 20-400. La classe Sf 12-20 est au contraire en faible quantité (LINDGREN in 56 cité).

Il semble bien que le fait le plus intéressant, est cette différence existant entre les hyperlipémies et les xanthomatoses tubéreuses dans le rapport C.T./Ph.L. dans les  $\beta$ -légères. Il semble que l'on ait affaire à deux types de lipoprotéines bien différentes par leur charge en cholestérol et phospholipides. Dans les xanthomatoses tubéreuses, il est possible que les  $\beta$ -lourdes soient elles-mêmes chargées en T.Gl. et ainsi, selon l'importance des T.Gl. transportés, la proportion des  $\beta$ -L.P. flottant à D 1,019 serait plus ou moins grande. Il est possible que ces  $\beta$  lourdes, rendues légères par leur surcharge en T.Gl, soient différentes des  $\beta$ -L.P. principales des sérums normaux.

Dans les hyperlipémies essentielles, au contraire, ce seraient des  $\beta$ -légères qui transporteraient les T.Gl. La diminution du taux des  $\beta$ -lourdes serait peut être due à un défaut de synthèse hépatique à partir des T.Gl.

Les résultats chiffrés de nos ultra-centrifugations d'hyperlipémies essentielles, se trouvent dans le *Tableau V*. Il n'empêche que l'ultra-centrifugation qui représente une exceptionnelle source d'informations théoriques, reste sur le plan pratique grevée de telles servitudes techniques que son emploi en est fatalement réduit.

Elle a, d'autre part, rendu des services considérables dans l'étude dynamique des hyperlipémies que nous allons envisager maintenant.

## B) ASPECTS BIOLOGIQUES DYNAMIQUES

Le côté dynamique est à envisager sur deux plans :

- a) Modifications à long terme, le plus souvent induites par différents régimes, mises en évidence par les études longitudinales.
- b) Modifications à court terme par certaines épreuves :
  - hyperlipémie provoquée ;
  - test de libération de la lipoprotéine lipase par l'héparine ;
  - test au glucagon, épreuve de jeûne.

### a) ASPECTS DYNAMIQUES A LONG TERME :

Le trait caractéristique de toutes les hyperlipémies, de grande incidence pratique dans les difficultés de leur diagnostic, est l'extrême mobilité de la formule biologique, tant en ce qui concerne leur formule lipidique chimique que leur formule lipoprotéique. C'est en effet l'ultra-centrifugation pratiquée dans des hyperlipémies à différents stades d'évolution [56], qui a permis d'éclaircir certaines données équivoques des dosages classiques, au cours d'études longitudinales

TABLEAU V

| D     |     | CAU... | B..  | LEF... | DOU...                | LES...               | CHR...                | CAU... | FAI... | INT...               | CHR...               |
|-------|-----|--------|------|--------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|
| 1,019 | LT  | 1263   | 180  | 5900   | + 1,006<br>260 + 6640 | + 1,006<br>110 + 808 | + 1,006<br>140 + 4000 | 574    | 183    | + 1,006<br>128 + 188 | + 1,006<br>156 + 128 |
|       | CT  | 182    | 396  | 915    | 260 + 468             | 240 + 180            | 30 + 880              | 73     | 35     | 16 + 26              | 56 + 32              |
|       | CE  |        |      |        | 129 + 180             | 110 + 65             | 20 + 180              |        |        | 12                   | 33 + 14              |
|       | TG  |        |      |        | 2380 + 5520           | 955 + 912            | 70 + 1230             |        |        | 166                  | 110 + 160            |
|       | PT  | 212    | 469  | 1037   | 615 + 640             | 12 + 179             |                       | 95     | 32     | 42                   | 61 + 42              |
|       | AGE | 822    |      |        |                       |                      |                       | 51     | 101    |                      |                      |
| 1,063 | LT  | 300    |      |        | 128                   | 152                  | 240                   | 220    | 480    | 436                  | 694                  |
|       | CT  | 86     | 34   | 34     | 8                     | 42                   | 80                    | 108    | 185    | 78                   | 256                  |
|       | CE  |        |      |        |                       |                      | 20                    |        |        |                      |                      |
|       | TG  |        | 27   |        |                       |                      | 130                   |        | 33     |                      |                      |
|       | PT  | 60     | 17   | 25     |                       |                      |                       | 82     | 125    |                      |                      |
|       | AGE | 117    | 51   |        |                       |                      |                       | 140    | 173    |                      |                      |
| 1,21  | LT  | 187    | 81   | 24     | 75                    | 115                  |                       | 75     | 130    | 155                  | 60                   |
|       | CT  | 24     | 9    | 3      | 7                     | 10                   |                       | 10     | 23     | 20                   | 35                   |
|       | CE  |        |      |        |                       |                      |                       |        |        |                      |                      |
|       | TG  |        |      |        |                       |                      |                       |        |        |                      |                      |
|       | PT  | 48     | 44   | 10     |                       |                      |                       | 30     | 36     |                      |                      |
|       | AGE | 21     | 45   | 13     |                       |                      |                       | 25     | 36     |                      |                      |
|       | LT  | 1800   | 2000 | 6000   | 9600                  | 2185                 | 4000                  | 870    | 800    | 907                  | 1040                 |
|       | CT  | 290    | 440  | 950    | 833                   | 472                  | 1400                  | 190    | 240    | 140                  | 379                  |

prolongées. Sachant d'ailleurs maintenant à quoi nous en tenir sur ces problèmes, nous pouvons d'ailleurs par les dosages simples (C.T., L.T., T.Gl., D.O.) arriver à une approximation suffisante dans l'interprétation des phénomènes.

Cette extrême mobilité de la formule lipoprotéine rend d'ailleurs assez illusoire toute tentative de classification des hyperlipémies sur l'aspect d'ultra-centrifugation. C'est ainsi que l'on peut dire que la mobilité biologique des hyperlipémies s'observe dans deux directions inverses :

- soit dans le sens de la régression, le plus souvent — mais pas toujours — secondaires à certaines modifications des circonstances, ambiantes dont la plus connue est la restriction lipidique alimentaire ;
- soit dans le sens de son accentuation, dont la cause la plus connue est là encore une modification de régime avec augmentation de l'apport lipidique.

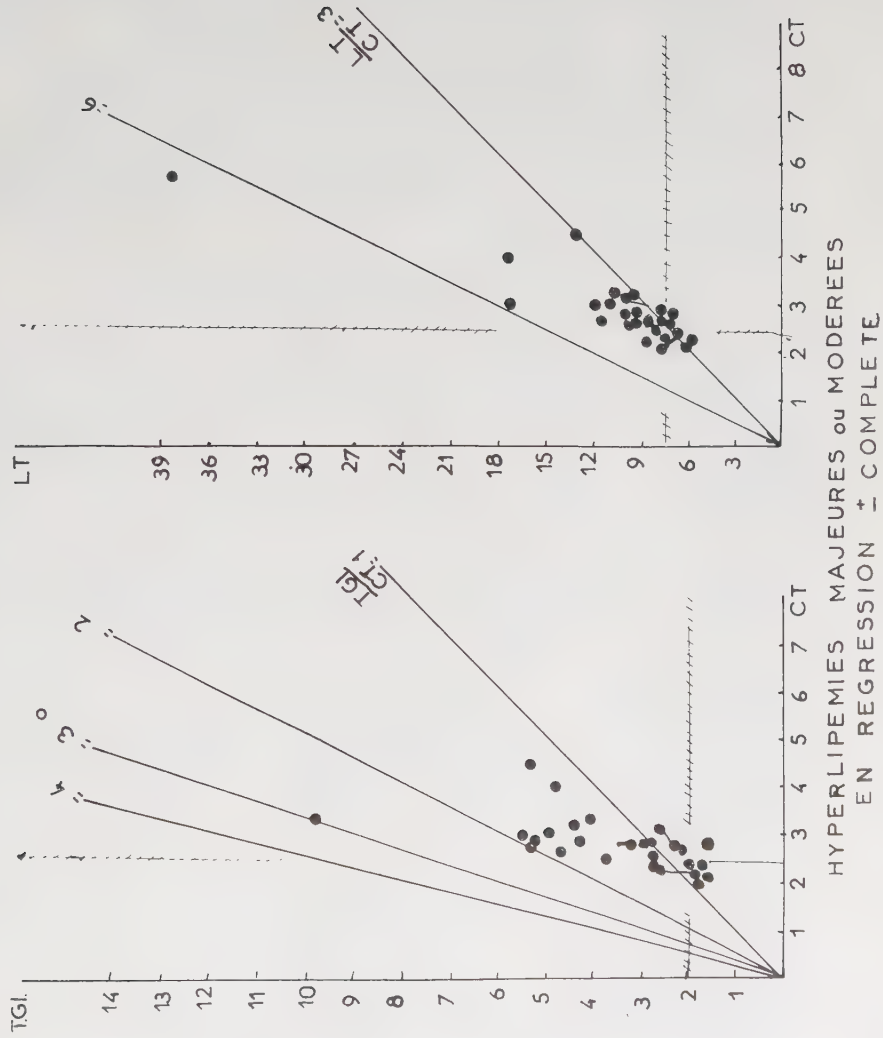
*α) Au cours de la régression d'une hyperlipémie majeure.*

On observe deux stades différents dont le deuxième n'est d'ailleurs pas toujours obtenu :

- un stade d'hyperglycérémie intermédiaire ;
- un stade de rémission complète.

1° Le premier stade se rencontre lorsque la lipidémie totale devient inférieure à 20 ou mieux 15 g %. Sa formule chimique se caractérise par un rapprochement du taux des T.Gl. et du C.T. comme le montre le *Tableau VI* (à comparer au *Tableau IVa*). Malgré tout, les T.Gl. restent prédominants le plus souvent. Dans certains cas cependant, l'inverse peut être observé et il arrive qu'une hyperlipémie majeure authentique puisse passer au cours de sa régression par un stade transitoire d'hypercholestérolémie prédominante à sérum parfaitement clair. Cette très nette diminution de la densité optique du sérum à mesure que sa surcharge en T.Gl. se réduit, annonce d'ailleurs les modifications parallèles dans la distribution lipoprotéique. L'ultra-centrifugation séparatrice [56] est à cet égard d'un intérêt capital, à la fois théorique et pratique en montrant un transfert de la surcharge lipidique en T.Gl. et C.T. de la fraction des chylomicrons, à celle des  $\beta$ -L.P. légères. Dans certains cas, on aboutit même à une surcharge élective dans les  $\beta$ -L.P. lourdes. Elle est généralement transitoire, mais parfois, hormis le contexte (et le fait en particulier que le C.T. est capable de diminuer) la différenciation est alors impossible avec les hypercholestérolémies essentielles.

TABEAU VI



2° Le deuxième stade, de rémission complète, se voit assez fréquemment puisque nous l'avons observé 21 fois sur 60 cas, dont 16 fois sur 28 hyperlipémies majeures. Le contrôle d'une formule chimique normale, y compris le dosage des T.Gl., en assure une garantie suffisante sans qu'il soit besoin de recourir à l'ultra-centrifugation.

Au chapitre de l'évolution, on verra dans quelles conditions les rémissions ont été obtenues et la qualité de ces rémissions.

*β) La rechute d'une hyperlipémie* dont nous verrons également les modalités au chapitre « Evolution », se manifeste tout d'abord par la montée des chiffres de T.Gl., l'hypercholestérolémie n'apparaissant qu'avec un certain retard.

#### b) ASPECTS DYNAMIQUES A COURT TERME :

*α) Les épreuves d'hyperlipémie provoquée :*

Elles ont pour but la rechute hyperlipémie à court terme. Ces épreuves ont été étudiées par de nombreux auteurs (THANHAUSER, BEAUMONT, EDELMAN, FIERST, SELLER). Elles font encore l'objet de problèmes et même de controverses comme le rappelle un article récent [99].

Les différentes techniques (repas gras, repas gras + graisses marquées par l'iode ou le brome radioactif, hypervitaminémie A) ne sont pas faciles à comparer, ne font pas toutes appel à la même dose d'« entraîneur » lipidique pour le « marqueur ». De très nombreux facteurs entrent en jeu dans leur interprétation. Par exemple, il semble exister une certaine désiodation de la trioléine marquée *in vivo*. D'autre part, ces épreuves ne démasqueraient bien sûr que les sujets intolérants aux graisses exogènes (fat induced hyperlipemia d'Ahrens). Enfin bien sûr, elles dépendent des conditions biologiques du sujet au moment de l'épreuve.

D'une part, quand les chiffres de base sont élevés, le malade étant en grande poussée hyperlipémique, l'intérêt de la méthode nous paraît assez restreint. Dans la quasi-totalité des cas, elle sera anormale, quel que soit le type de l'hyperlipémie. Fait-on une hyperglycémie provoquée à un diabétique à 3 g de glycémie ?

En fait, les épreuves d'hyperlipémie provoquée n'ont d'intérêt que dans les cas limites d'hyperlipémie mineure ou d'hyperlipémie en voie de rémission et surtout dans les hyperlipémies en rémission complète ou aucune anomalie de base n'est visible au niveau des T.Gl. (mais il existe une certaine inertie : nous verrons plus loin que dans nos malades en rémission, il faut parfois plusieurs mois sous régime

normal pour voir réapparaître l'anomalie). Enfin une telle épreuve pourrait servir à dépister le trait hyperlipémique dans la famille du malade.

Notre expérience en la matière, est moins grande que celle des cardiologues qui ont eux, à dépister une anomalie biologique possible devant la maladie athéromateuse qu'ils constatent.

Chez les malades hyperlipémiques en rémission complète, BEAUMONT constate que son épreuve d'hypervitaminémie A provoquée, reste modérément anormale. Une rémission complète de plusieurs mois, en tous cas, ne réagit sûrement pas comme une rémission complète récente.

D'autre part, si l'on considère qu'il existe des hyperlipémies induites par les hydrates de carbone, si comme l'a montré ENGELBERG [45] les chylomicrons endogènes (provenant des glucides, fabriqués par le foie) et les chylomicrons exogènes alimentaires, ne réagissent pas de la même manière dans certains cas d'hyperlipémie, il est fatal que l'hyperlipémie provoquée ne détectera que les formes mineures de « fat-induced » et pas celles de « carbohydrate-induced hyperlipemia ».

Quoi qu'il en soit, un certain nombre de malades ont bénéficié d'une épreuve d'hyperlipémie provoquée en des circonstances variables. Nous avons fait sept épreuves à la Trioléine et à l'acide oléique marqués (six, grâce à l'obligeance du Professeur RENAULT, Hôpital Saint-Antoine, Paris) et parmi nos malades, deux ont eu une épreuve à la vitamine A, par le Docteur BEAUMONT.

- *Obs. n° 15* : épreuve à la vitamine A et épreuve à la trioléine et à l'acide oléique, faites en rémission complète : normales. (Rappelons que la mère est suspecte d'hyperlipémie, que l'épreuve à l'héparine n'est pas parfaite.)
- *Obs. n° 25* : épreuve à la trioléine et à l'acide oléique faite avec 19 g de L.T. : retard très net à l'apparition de la radioactivité dans le sang. Épuration lente.
- *Obs. n° 31* : épreuve à la trioléine et à l'acide oléique faite en poussée d'hyperlipémie : normale !
- *Obs. n° 33* : épreuve d'hypervitaminémie A provoquée, en poussée hyperlipémique : flèche dans les limites de la normale mais retardée et épuration retardée également.
- *Obs. n° 38* : épreuve trioléine-acide oléique : normale, en rémission incomplète.
- *Obs. n° 39* : épreuve trioléine-acide oléique : flèche retardée, épuration lente, surtout pour l'acide oléique marqué, en rémission presque complète.

- *Obs. n° 44* : épreuve trioléine-acide oléique : normale, en rémission quasi complète.
- *Obs. n° 49* : épreuve trioléine-acide oléique : normale en rémission complète.
- *Obs. n° 55* : épreuve trioléine-acide oléique : normale en rémission complète.

Aucune épreuve n'a été faite dans les hyperlipémies mineures.

### *β) Etude de la clarification plasmatique :*

C'est depuis plusieurs années un des centres du problème des hyperlipémies.

L'action clarifiante de l'héparine sur le sérum lactescent post-prandial a été découverte en 1943 par HAHN, a été précisée par GORDON et par KORN et on sait que le phénomène principal est la libération sous l'influence de l'héparine d'un enzyme cellulaire, la lipoprotéine-lipase (l.p.l.) dont le coenzyme est la coprotéine ou albumine qui est également un accepteur direct des acides gras.

L'idée d'un déficit possible en lipoprotéine lipase à l'origine de l'hyperlipémie, ou tout au moins de l'hyperlipémie dite essentielle, s'est alors imposée et de nombreux travaux, parfois contradictoires, ont alors vu le jour.

On a tout d'abord cherché à préciser en quoi consistait ce phénomène de clarification facilement précisé par des méthodes optiques. Les travaux de GORDON et KORN ont montré que les modifications électrophorétiques que l'on obtenait à la suite de l'injection d'héparine, étaient dues à la libération, à partir des triglycérides, par hydrolyse, de F.F.A. qui modifiaient alors les charges électriques des différentes fractions.

Actuellement, l'épreuve à l'héparine est essentiellement utilisée pour montrer l'existence d'une activité lipoprotéine lipase. Elle a été également utilisée en quelque sorte comme dosage indirect des T.Gl. : une très forte élévation des F.F.A. prouvant l'existence d'un riche substrat de T.Gl.

En effet, il ne faut jamais perdre de vue que comme dans toute réaction enzymatique, le résultat final (augmentation plus ou moins forte des F.F.A.) dépend bien sûr de la quantité, de la qualité de l'enzyme (et de son éventuelle inhibition), mais aussi de la quantité de substrat offert à son action. L'épreuve à l'héparine doit donc comporter, en plus de la mesure des F.F.A. à intervalles réguliers et celle de la D.O., une référence aux chiffres des T.Gl. de départ.

Actuellement, l'étude de la lipoprotéine-lipase a bénéficié de nombreux perfectionnements et, à côté de l'épreuve classique *in vivo*, on utilise des épreuves *in vitro* en comparant par exemple l'action du plasma du malade et celle d'un plasma de référence, après injection d'héparine, sur un substrat artificiel. On peut également mélanger le plasma normal post-héparine et le plasma du malade sans héparine et juger ainsi de l'éventuelle présence d'inhibiteurs dans le plasma du malade hyperlipémique. (Tout ceci supposant d'ailleurs, ce qui est loin d'être vrai en pratique, que l'activité de l.p.l. s'exercera de la même manière sur le substrat artificiel que sur les chylomicrons présents à ce moment dans le plasma.)

D'une manière générale, les résultats sont exprimés en milliéquivalents de F.F.A. libérés par minute et par millilitre de plasma.

On pense actuellement d'ailleurs que le phénomène se décompose en deux périodes :

- 1° La clarification proprement dite, appréciée sur la D.O., qui correspondrait à un changement de forme physique des lipides aboutissant déjà des lipoprotéines plus lourdes.
- 2° L'hydrolyse proprement dite, appréciée sur le chiffre des N.E.F.A.

Ce double phénomène est suggéré par le fait, qu'*in vivo*, la clarification est extrêmement rapide, alors que les modifications électrophorétiques et l'augmentation des N.E.F.A. sont plus lentes à se produire.

Par contre, *in vitro*, il semble que les deux phases sont confondues et relativement lentes à se produire.

En tous cas, le résultat est le même :

- baisse des chylomicrons et des  $\beta$ -lipoprotéines ;
- augmentation des N.E.F.A. et des  $\alpha$ -lipoprotéines.

On s'est bien entendu demandé s'il existait normalement, en circulation, une certaine quantité de lipoprotéine-lipase, car somme toute l'injection d'héparine n'a rien de physiologique.

• ENGELBERG, étudiant plusieurs centaines de sujets, a retrouvé une petite activité spontanée lipoprotéine-lipase. Est-elle réellement spontanée ? Peut-être est-elle due à l'héparinémie physiologique.

Il semble exister également en permanence un système inhibiteur, ce qui d'ailleurs serait dans la ligne de bien des réactions biologiques.

Enfin la réaction peut être également modifiée par la quantité d'albumine dans le plasma. Une baisse pourrait entraîner une baisse de clarification.

C'est peut-être ce qui se passe dans les hyperlipémies de certains syndromes néphrotiques avec hypoalbuminémie marquée.

Dans les hyperlipémies, des résultats variables sont obtenus :

- a) Parfois, on assiste à une libération considérable de F.F.A. C'est la conséquence d'une activité enzymatique correcte sur un substrat riche. On remarque souvent que le maximum atteint est un peu retardé par rapport à la normale. En tous cas, le retour à des chiffres équivalents à ceux de F.F.A. est très lent. Les « accepteurs » extra-vasculaires de N.E.F.A. sont-ils saturés ?
- b) Parfois, l'activité enzymatique est faible, voire nulle :
- s'agit-il d'absence de la l.p.l. ? C'est possible et en particulier chez l'enfant ;
  - s'agit-il d'inhibition de la l.p.l. ? Cette inhibition a été retrouvée par plusieurs auteurs. CAU et coll. [34] ont retrouvé une inhibition dans le cas d'hyperlipémie qu'ils ont récemment étudié. Ils ont mis en évidence les points suivants :
    - la clarification d'un substrat défini (EDIOL) par le plasma post-héparine du malade est basse ou nulle ;
    - ce plasma du sujet hyperlipémique est clarifiable par le plasma post-héparine d'un sujet normal si certaines proportions sont respectées ;
    - l'addition à un plasma normal post-héparine d'une quantité égale de plasma normal ne modifie pas la clarification du substrat.

KESSLER [67], dans un cas de pancréatite, a lui aussi montré l'existence d'inhibiteurs qu'il pense provenir du pancréas lésé.

KLEIN et LEVER ont montré que, dans certains cas, une part de plasma d'hyperlipémique inhibait dix-neuf parts de plasma normal.

ENGELBERG [45] a lui aussi retrouvé un cas avec très nette inhibition.

En fait, on trouve des inhibiteurs dans certaines hyperlipémies manifestement secondaires et même dans l'hyperlipémie post-prandiale physiologique. Il semble bien, de plus, que cette inhibition n'existerait pas *in vivo*, mais c'est un point controversé. Mythe ou réalité ? En tous cas, HAVEL a montré que le plasma d'un malade hyperlipémique injecté à un sujet normal était normalement clarifié.

• ANGERVALL [14] a fait récemment une étude très originale sur 6 cas d'hyperlipémie dite essentielle :

- Après injection de 3 mg d'héparine I.V., il a observé que l'activité de la l.p.l. *in vitro* était aussi bonne, sinon meilleure, que chez le sujet normal.

- Après injection de 10 mg d'héparine I.V., au contraire, l'activité semblait basse ou absente.
- *In vivo*, l'activité l.p.l. était variable, mauvaise 3 fois sur 6.
- L'auteur a également étudié la capacité d'acceptation des acides gras. Dans les hyperlipémies — dans certaines tout au moins — elle semble bien diminuée.
- Enfin, il a prélevé chez des sujets normaux et chez des sujets hyperlipémiques, après ingestion de 200 g de crème, les chylomicrons et les a « lavés ». *In vitro*, les chylomicrons provenant de malades hyperlipémiques se clarifient moins vite que les autres. Enfin, leur richesse en cholestérol était plus élevée, résultats retrouvés par d'autres auteurs.

• Le travail d'ENGELBERG [45] est également intéressant à plus d'un titre. Etudiant 20 sujets hyperlipémiques (certains d'une façon considérable), la plupart à la fois *in vivo* et *in vitro* (Ediol substrat), il a trouvé parmi eux :

- 2 sujets ayant un déficit en l.p.l. parfois complet, parfois moins marqué.
- 1 sujet ayant sûrement une inhibition de la l.p.l., cette inhibition étant d'ailleurs plus nette pour ses propres lipoprotéines que pour le substrat artificiel. Il en conclut que peut-être ce seraient les propres lipoprotéines du malade qui seraient inhibitrices.
- 8 malades sur les 16 restants ayant une activité spontanée (sans héparine), donc endogène, de l.p.l. Normalement, seulement 10 à 20 % de la population ont une telle activité et ce sont justement les sujets ayant les chiffres les plus bas de lipoprotéines de la classe Sf 12-400. Ceci traduirait une véritable résistance des lipoprotéines à l'action de l'enzyme, ce qui entraînerait une libération d'enzyme en plus forte quantité.

D'autre part, ENGELBERG a fait des études passionnantes en modifiant le régime des malades. Un régime riche en graisses exogènes produit en effet des chylomicrons « exogènes ». Chez certains malades de sa série, ils sont parfaitement clarifiés. (Il ne s'agit donc pas dans ces cas de ce que AHRENS appelle fat-induced hyperlipemias.)

Par contre, un régime isocalorique, mais pauvre en graisses et riche en hydrate de carbone, produit des chylomicrons, probablement d'origine hépatique, qui apparemment représentent un mauvais substrat puisque leur clarification n'est pas bonne (Il s'agit donc là de carbohydrate-induced hyperlipemias.) Il interprète ainsi le rôle du foie :

- il fabrique des lipoprotéines et des chylomicrons « endogènes » ;
- en ce qui concerne les graisses alimentaires, il doit convertir les chylomicrons en lipoprotéines de basse densité par addition de protéines ou de lipoprotéines de haute densité et les relarguer dans la circulation, rendus plus solubles et plus sensibles à l'action des enzymes lipolytiques.

Il est certain que dans la clarification et l'hydrolyse, le substrat joue un rôle aussi grand que l'enzyme. Les expériences d'amélioration de la clarification sous l'action des ultra-sons en est une preuve probable.

• Enfin, le travail peut-être le plus intéressant est celui de FREDRICKSON [48]. Il a étudié plus de 100 sujets se répartissant ainsi :

- 41 normaux avec T.Gl. inférieurs à 200 mg % ;
- 60 hyperlipémiques classés en :
  - 9 du type « fat-induced », d'âge moyen 19 ans ;
  - 9 du type « carbo-hydrate induced », d'âge moyen 51,9 ans. (Déjà cette différence d'âge est intéressante en soi.) Parmi ces derniers, il n'y avait aucun diabète nécessitant un traitement prolongé ;
- 42 inclassés, dont 5 seulement avaient eu des épreuves de régimes variés. Parmi ces 42 cas, les obèses étaient nombreux.

FREDRICKSON a étudié l'action de leur plasma après une injection I.V. de 0,1 mg/kg d'héparine sur un substrat artificiel (Ediol). Au préalable, il avait étudié l'activité l.p.l. spontanée de ces plasmas. Elle existe, mais très faible, négligeable.

Les faits saillants de ce travail sont que :

- l'activité l.p.l. est variable suivant le régime auquel était soumis le sujet depuis quelques jours. Un régime riche en graisses engendre une forte activité de l.p.l. ;
- les sujets normaux ont une activité moyenne de 0,37 mEq F.F.A./mn/ml ;
- les sujets normaux inclassés et « carbohydrate-induced » ont le plus souvent une activité normale, même supra-normale, pour 3 d'entre eux (comparer ceci au travail d'ENGELBERG) ;
- les sujets fat-induced, dans la proportion très frappante de 8 sur 9, ont une activité basse. Ceci est capital. Quoi que représente l'étude *in vitro* de l'activité de la l.p.l., on a là, à côté d'une première caractéristique (l'action du régime), une deuxième caractéristique, (biologique cette fois) définissant certaines hyperlipémies. Le travail récent de KNITTEL [69 bis] retrouve les mêmes résultats (11 cas sur 12) ;

- enfin, 3 familles de 3 sujets « fat-induced » ont été étudiées :
  - famille 1 : la mère et une sœur, bien qu'ayant des T.Gl. normaux, ont une activité basse de lipoprotéine lipase. Ceci implique notamment que l'épreuve à l'héparine *in vitro* doit faire nécessairement partie de la définition (et de l'étude) du « trait » hyperlipémique ;
  - familles 2 et 3 : les 4 parents ont une activité basse, mais dans 3 cas sur 4, elle est seulement à la limite inférieure de la normale.

FREDRICKSON a également étudié l'action des ultra-sons dans les cas où l'activité de l.p.l. était basse. Il y eut un cas curieux d'amélioration. Cela rejoint les résultats d'autres auteurs [50, 93].

Il souligne enfin que si la réponse varie selon le régime plus ou moins gras suivi les jours précédents, cela n'est pas dû à l'importance calorique des régimes. Il a soigneusement veillé à ce qu'elle soit identique dans tous les régimes.

\* \*

Quant à nous, nous n'avons fait d'épreuves à l'héparine qu'*in vivo*, et ce dans 18 hyperlipémies. Certains cas ont déjà été rapportés ailleurs [54]. Il est bien évident qu'il faut tenir compte du chiffre de départ des F.F.A. et des circonstances dans lesquelles a été faite l'épreuve : poussée (P.), rémission partielle (R.P.), rémission complète (R.C.). Enfin, dans un but de simplification, nous avons — par analogie aux épreuves *in vitro* — tout rapporté à la quantité de F.F.A. libérés en  $\text{mEq/mn/cm}^3$ .

Sauf dans les 2 cas d'enfants où elle a été de 10 mg, la dose injectée a toujours été de 50 mg.

Nos résultats sont les suivants (pour les courbes, se rapporter aux observations) :

(La dose de 50 mg donnée par nous est une dose forte, destinée à obtenir une action « tout ou rien ». Mais il semble se confirmer que des doses faibles et des doses fortes n'entraînent pas du tout les mêmes résultats.)

L'épreuve n'a été franchement anormale que dans 3 cas (Obs. n<sup>os</sup> 30, 33, 49).

Dans un de ces 3 cas (Obs. n<sup>o</sup> 33), les deux parents ont bénéficié de contrôles statistiques des lipides : normaux.

D'autre part, chez certains malades ayant des épreuves normales, des anomalies statiques ont été trouvées dans la famille (Obs. n<sup>os</sup> 15, 17, 32, 35).

Enfin, parmi les malades ayant une épreuve normale, certains étaient sûrement du type fat-induced (voir « évolution »).

Quoi qu'il en soit, nous avons conscience que l'épreuve simple *in vivo* n'est pas suffisante.

| Obs. | F.F.A. libérés<br>(m/cm <sup>3</sup> ) | Chiffre à T0 | Circonstances |
|------|----------------------------------------|--------------|---------------|
| 7    | 0,273                                  | 1,80         | P.            |
| 11   | 0,657                                  | 1,04         | P.            |
| 15   | 0,184                                  | 0,88         | R.P.          |
| 17   | 0,290                                  | 0,71         | R.P.          |
| 30   | 0,098                                  | 0,67         | R.P.          |
| 31   | 0,451                                  | 1,49         | P.            |
| 32   | 0,326                                  | 0,45         | R.P.          |
| 33   | 0,038                                  | 1,34         | P.            |
| 35   | 0,472                                  | 0,47         | R.P.          |
| 36   | 0,204                                  | 0,58         | R.C.          |
| 37   | 0,138                                  | 0,35         | R.P.          |
| 43   | 0,620                                  | 0,60         | R.P.          |
| 44   | 0,180                                  | 0,55         | R.C.          |
| 46   | 0,209                                  | 0,56         | R.P.          |
| 49   | 0,033                                  | 0,40         | R.C.          |
| 51   | 0,546                                  | 0,95         | P.            |
| 55   | 0,293                                  | 0,57         | R.C.          |
| 57   | 0,468                                  | 0,75         | P.            |

### γ) L'épreuve au glucagon :

Nous reverrons, au chapitre concernant les pancréatites, l'intérêt théorique et pratique d'une telle épreuve.

Elle peut être envisagée sous deux aspects :

- épreuve à court terme : perfusion de huit heures de 5 mg de glucagon ;
- épreuve à long terme : traitement prolongé par le glucagon intra-musculaire.

Dans le premier cas, elle a été faite dans 3 observations (Obs. n<sup>os</sup> 31, 32, 56). Elle a eu un effet spectaculaire dans les observations n<sup>os</sup> 31 et 32, mais nul dans l'Obs. n<sup>o</sup> 56 qui est justement une pancréatite.

En tant qu'épreuve thérapeutique, sans variations dans le régime bien sûr, elle a été faite dans les observations n<sup>os</sup> 26, 31, 37.

L'effet a été net dans l'observation n<sup>o</sup> 31, nul dans les deux autres.

δ) *Epreuve du jeûne* :

Chez 5 malades (Obs. n<sup>os</sup> 31, 32, 35, 48, 55), une épreuve de jeûne avec dosage des N.E.F.A. a été faite.

Dans les observations n<sup>os</sup> 32, 35, 48, nous n'avons pas eu d'augmentation du chiffre des N.E.F.A. Ceci a une importance théorique très grande, mais il est nécessaire que nous ayons beaucoup plus de malades étudiés par cette épreuve.

\* \*

Au terme de cette étude biologique statique et dynamique, on peut dresser trois tableaux biologiques schématiques, quoique interchangeables d'hyperlipémie.

1) CELUI DE L'HYPERLIPÉMIE MAJEURE :

- Au simple examen visuel, franche lactescence du sérum.
- Surcharge chimique écrasante des triglycérides, dosés directement ou par comparaison du taux des lipides totaux et de celui du cholestérol total.
- Hypercholestérolémie souvent très importante, mais toujours très nettement inférieure à la précédente, à niveau d'estérification le plus souvent abaissé.
- Hyperphospholipidémie parallèle, quoique inférieure aux taux du cholestérol total.
- Augmentation très fréquente, mais non constante, du taux des acides gras non estérifiés.
- Surcharge élective des lipoprotéines les plus légères et les plus volumineuses (jusqu'aux chylomicrons) donnant leur transcription habituelle en électrophorèse lipidique ou en ultra-centrifugation.

2) CELUI DE L'HYPERLIPÉMIE MODÉRÉE OU INTERMÉDIAIRE :

- Avec sérum nettement trouble, mais non lactescent (D.O. entre 0,150 et 0,300).
- Surcharge encore prédominante en triglycérides selon les critères précités.
- Hypercholestérolémie de degré variable, selon les hyperlipémies, leur phase évolutive, en voie de disparition ou au contraire en voie d'apparition.
- Dans le premier cas, encore importante et risquant de donner le change sans étude suffisamment approfondie avec certaines hypercholestérolémies essentielles ; dans le deuxième, pouvant être minime ou absente.

- Surcharge mixte en  $\beta$ -L.P. légères, Sf 40, mais inférieures à Sf 400, et en  $\beta$ -L.P. lourdes risquant encore de donner le change avec certaines hypercholestérolémies essentielles compliquées de petites hyperlipémies.

### 3) LE TABLEAU DE L'HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE MINEURE :

- Avec trouble du sérum seulement accessible aux mesures photométriques ; parfois, absent dans les cas les plus discrets.
- Surcharge lipidique à bascule entre le cholestérol et les triglycérides plus constamment augmentés que le précédent.
- Surcharge en  $\beta$ -L.P. sans doute particulières, non assimilables aux  $\beta$ -L.P. lourdes, et ne pouvant être correctement dépistées et étudiées comme telles qu'en ultra-centrifugation séparative.

### 4) Enfin, très à part le tableau de la XANTHOMATOSE TUBÉREUSE.

## II. — AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

De nombreux examens biologiques ont été faits, certains d'une manière quasi systématique, d'autres au hasard des malades et de l'orientation de l'enquête étiologique.

Ces examens concernent essentiellement le métabolisme des protides, des glucides, mais aussi l'étude des principaux organes et milieux de l'organisme (foie, rein, sang, glandes endocrines, etc.). Il paraît plus logique de les étudier en même temps que le contexte clinique qui a motivé leur mise en route.

Un seul examen peut être noté ici : c'est *la mesure de la V.S.* :

En dehors bien sûr des causes habituelles d'accélération (infections, anémie, dysprotéïnémies au sens large, etc.), il nous semble que, en l'absence même de fièvre, l'accélération de la V.S. soit un signe assez fréquemment rencontré, surtout dans les hyperlipémies majeures. Mais, bien entendu, c'est d'un intérêt assez minime.

---

## TERRAINS DE RENCONTRE DES HYPERLIPEMIES

---

Un certain nombre de maladies, de troubles métaboliques ont été rencontrés au cours de nos hyperlipémies.

- Dans certains cas, c'est à cause d'eux que la maladie a été découverte.
- Dans d'autres cas, ils ont été découverts à l'occasion d'un bilan complet.
- Dans tous les cas, les rapports avec l'hyperlipémie méritent d'être étudiés : s'agit-il ou d'une coïncidence ?

Nous étudierons ainsi successivement :

1° Les pancréatites.

L'éthylisme.

L'anémie.

2° L'athéromatose.

3° L'obésité.

4° Le diabète et les troubles de la glycorégulation.

5° Les malades hépatiques et l'ictère.

6° La goutte.

7° La tuberculose.

8° La grossesse.

9° Les troubles des glandes endocrines.

10° Anomalies cutanées (autres que les dépôts lipidiques).

## 1) PANCREATITE — ETHYLISME — ANEMIE

Depuis quelques années, les relations de l'hyperlipémie avec ces trois circonstances sont à la pointe de l'actualité médicale.

Actuellement, en effet, les recherches sont centrées sur les points suivants :

- On sait la fréquence de l'hyperlipémie au cours des pancréatites.
- On sait que l'alcool cause des hyperlipémies.
- Est-ce par l'intermédiaire d'une pancréatite ?
- Enfin, ZIEVE a décrit une forme d'hyperlipémie avec anémie hémolytique causée par l'éthylisme.

Nous allons d'abord étudier nos cas personnels et nous confronterons ensuite nos données et celles de la littérature.

### A) PANCREATITE

Dans 7 observations, le diagnostic de pancréatite est certain ou très probable :

- soit parce qu'il a été vérifié à ventre ouvert par les chirurgiens (Obs. n<sup>os</sup> 45, 53, 56);
- soit parce que des chiffres nettement anormaux d'amylasémie ou d'amylasurie ont été retrouvés (Obs. n<sup>os</sup> 44, 15, 16, 27).

(Note: l'observation n<sup>o</sup> 54, avec un dosage d'amylasémie à 220 U.S., baissant ensuite, avec ictère difficile à classer, troubles glucidiques discrets, n'a pas été retenue, car nous ne l'avons pas étudiée suffisamment.)

On remarquera tout de suite que les 3 cas opérés sont des hyperlipémies majeures. Mais dans l'observation n<sup>o</sup> 16, nous avons un dosage de C.T. à 10,88. Les L.T., malheureusement non dosés ce jour-là, devaient être très élevés.

### PARTICULARITES DES OBSERVATIONS

- *Obs. n<sup>o</sup> 44 :*
  - Amylasémie à 215 et 165 U.S. et amylasurie à 128 U.W.
  - Cadre duodénal nettement élargi et érodé.
  - Ethylisme.

- Diabète.
- Obésité.
- Un seul contrôle familial, une sœur normale.
- *Obs. n° 45 :*
  - Pancréatite vérifiée opératoirement de type pancréatite œdémateuse.
  - Ethylisme considérable.
  - Obésité.
  - Stéatose pure à la P.B.F.
  - Pas d'anémie.
  - Pas de contrôles familiaux.
- *Obs. n° 53 :*
  - Deux pancréatites à dix ans d'intervalle.
  - Ethylisme.
  - Amaigrissement.
  - Anémie notée une fois.
  - Hyperglycémie provoquée anormale.
  - Mère : C.T. élevé et sérum lactescent !
- *Obs. n° 56 :*
  - Pancréatite vérifiée opératoirement, de type pancréatite nécrosante.
  - Apparemment pas d'éthylisme.
  - Obésité.
  - Anémie.
  - Père : C.T. discrètement anormal.
- *Obs. n° 15 :*
  - 2.048 U.W. d'amyasurie.
  - Pas d'éthylisme noté.
  - Anémie hémolytique.
  - Mère hyperlipémique.
- *Obs. n° 16 :*
  - A plusieurs reprises, amylasémie à 265 U.S.
  - Ethylisme.
  - Amaigrissement.
  - Anémie.
  - Diabète.
  - Pas de contrôles familiaux.
- *Obs. n° 27 :*
  - Pancréatite biologiquement certaine.
  - Ulcères de l'estomac.
  - Pas d'éthylisme net.
  - Obésité.
  - Amaigrissement récent.
  - Anémie.
  - Deux frères hyperlipémiques.

Ceci appelle quelques remarques :

- L'éthylisme chronique a été noté dans 4 cas sur 7. Dans 3 cas, l'intoxication était surtout à base de bière.
- Dans un autre cas (Obs. n° 56), le malade habituellement sobre avait absorbé la veille de sa pancréatite une certaine quantité de whisky, ce qui était très inhabituel chez lui.
- L'anémie est notée 4 fois (et chez un cinquième malade, une seule N.F.S. était anormale sur une douzaine). Cette anémie n'a revêtu un caractère nettement hémolytique que dans un cas et ne coexistait pas alors avec un éthylisme. D'ailleurs, les 3 cas sans éthylisme s'accompagnent d'anémie.
- Dans les 7 cas, aucune lithiase biliaire n'a été notée.
- Le diabète a été remarqué 2 fois et sa découverte dans les 2 cas avait précédé de plusieurs années celle de l'hyperlipémie. Deux fois la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale était anormale, de type para-diabétique avec flèche élevée et retour à la normale très tardif. Chez l'un de ces malades (Obs. n° 53), existait une forte hypoglycémie secondaire tardive. Dans un dernier cas, inversement, les courbes d'hyperglycémie par voie orale et par voie veineuse étaient remarquablement plates.  
(On notera, par ailleurs, le caractère discutable de l'élévation de l'amylasémie dans l'observation n° 16. En effet, la technique de Somogyi est influencée par le chiffre de la glycémie.)
- Dans l'observation n° 16, un test au tolbutamide a été fait : on obtient une baisse de la glycémie de 2,00 à 1,25, mais assez lente à se produire.
- Dans l'observation n° 56, une épreuve au glucagon a été faite. Elle n'a pas modifié les chiffres des différentes classes de lipides (5 mg de glucagon en perfusion I.V. de huit heures).
- Dans l'observation n° 15, une épreuve à la vitamine A et une épreuve à l'acide oléique et à la trioléine marqués étaient normales. Cette dernière épreuve était normale également dans l'observation n° 44.
- Deux observations seulement ont bénéficié d'une épreuve à l'héparine :
  - dans l'observation n° 15, elle était anormale avec chiffre de base de N.E.F.A. élevé, une flèche peu élevée et une épuration lente ;
  - dans l'observation n° 44, faite en rémission incomplète, elle n'est peut-être pas aussi positive que le voudrait la quantité de substrat offerte à l'action de la lipoprotéine-lipase.

- Enfin, et c'est ce qui est le plus remarquable, dans 4 observations sont notées des anomalies biologiques dans la famille. Et encore notera-t-on :
  - que tous les membres des familles de ces 4 malades n'ont pas été contrôlés ;
  - que, dans les 3 autres observations, aucun contrôle (sauf une sœur du cas n° 44) n'a pu être obtenu dans la famille.Ces anomalies biologiques sont particulièrement significatives dans les observations n<sup>os</sup> 15, 27 et 53.
- Enfin la possibilité de pancréatite a été systématiquement recherchée chez la plupart de nos hyperlipémiques majeurs ou modérés, en faisant en particulier :
  - a) Des dosages d'enzymes pancréatiques.
  - b) Des radios : sans préparation, à la recherche de calcifications dans la région pancréatique ; avec imprégnation barytée du duodénum à la recherche d'un élargissement du cadre et d'un grignotage de son bord interne.
  - c) L'étude chimique des selles.
  - d) L'épreuve à la trioléine et à l'acide oléique marqués, épreuve faite aussi bien comme épreuve d'hyperlipémie provoquée que comme épreuve testant le fonctionnement pancréatique externe.

Aucun autre cas que les sept décrits plus haut ne nous a semblé probant. Souvent, cliniquement, le diagnostic semblait possible avec douleurs abdominales, amaigrissement, diarrhée, mais les signes radiologiques et biologiques manquaient. Quand on voit que dans l'observation n° 45 de pancréatite vérifiée opératoirement l'amylasémie n'a jamais dépassé 300 U.S., il est probable qu'un certain nombre de cas a dû nous échapper !

Enfin, il est très intéressant d'étudier comment a évolué l'hyperlipémie de nos pancréatites.

• *Obs. n° 44 :*

- L'hyperlipémie a baissé progressivement avec le seul régime à 150 g d'hydrates de carbone + 2 c. de glucidorol + sevrage alcoolique.
- La rémission partielle ainsi obtenue s'est transformée en rémission complète avec un régime en plus sans graisses. (Mais institué peut-être un peu tôt.)
- La rechute récente ne s'accompagne pas de pancréatite *clinique*, le diabète est pratiquement équilibré. Il semble bien que ce soit la reprise de l'alimentation lipidique et éthylique qui en soit la conséquence.

- *Obs. n° 45 :*
  - Le traitement de la pancréatite, l'alimentation peu importante des premiers jours d'hospitalisation suivie d'un régime sans graisses et d'un sevrage alcoolique a amené une rémission complète (sur les L.T.).
  - Dès l'abandon de ce régime strict, sans rechute évidente de pancréatite, l'hyperlipémie, modérée il est vrai, est réapparue.
- *Obs. n° 53 :*
  - Quelques mois avant la pancréatite, le C.T. était normal (mais la mère du malade est hyperlipémique, alors que conclure ?).
  - Perdu de vue pendant dix ans !
  - La nouvelle pancréatite s'accompagne d'une forte hyperlipémie qui va régresser incomplètement, et malgré un régime strictement pauvre en graisses (— de 15 g), les chiffres de lipides restent très anormaux.
- *Obs. n° 56 :*
  - L'hyperlipémie a été découverte plusieurs mois après la première pancréatite.
  - Dès que le malade suit un régime sans graisses, tout revient à la normale. Dès que le régime est relâché, les lipides remontent.
- *Obs. n° 15 :*
  - Les chiffres anormaux d'amylasurie ont été notés, alors que l'hyperlipémie était en régression grâce à un régime sans graisses !
  - Mais actuellement, sous régime *normal*, il n'existe que des anomalies minimales des T.Gl. (et pourtant la mère est anormale).
- *Obs. n° 16 :*
  - La présence d'un diabète important ne facilite pas l'étude de l'évolution de l'hyperlipémie. Ils semblent pourtant être indépendants l'un de l'autre. Le régime sans graisses paraît responsable de la rémission.
- *Obs. n° 27 :*
  - On notera que le chiffre des lipides totaux n'est pas parallèle à celui de l'amylasémie.
  - Pas de régime sans graisses fait.
  - Hyperlipémie familiale.

On voit ainsi les variations considérables suivant les cas.

1) Parfois l'hyperlipémie qui semblait ne pas exister avant la pancréatite continue d'évoluer ensuite sans être influencée par le régime. Est-ce le signe d'une pancréatite évoluant à bas bruit (Obs. n° 53) ?

2) Ailleurs, le régime sans graisses est absolument nécessaire (Obs. n° 56).

3) Une fois, le retour à un régime normal n'a pas fait réapparaître l'hyperlipémie (Obs. n° 15) chez un malade dont la mère est hyperlipémique !

## B) ETHYLISME

Bien qu'existant en France à l'état endémo-épidémique, et dans notre étude 19 fois sur 60 cas, on remarque que la répartition est très différente selon les catégories d'hyperlipémies que nous nous sommes préalablement fixées. En effet, l'éthylisme est retrouvé :

a) Dans aucun cas de xanthomatose tubéreuse.

b) Dans 2 cas sur 13 d'hyperlipémie mineure (Obs. n<sup>os</sup> 7 et 12).

- *Obs. n<sup>o</sup> 7 :*

- Vin.

- Stéatose hépatique à la P.B.

- *Obs. n<sup>o</sup> 12 :*

- Vin, et encore s'agit-il d'une imprégnation relativement modérée.

c) Dans 5 cas sur 15 d'hyperlipémie modérée (Obs. n<sup>os</sup> 16, 18, 20, 21, 28) :

- *Obs. n<sup>o</sup> 16 :*

- Bière.

- Pancréatite.

- *Obs. n<sup>o</sup> 18 :*

- Bière et apéritifs en très grande quantité.

- *Obs. n<sup>o</sup> 20 :*

- Vin en quantité relativement modérée.

- *Obs. n<sup>o</sup> 21 :*

- Ethylisme majeur à la bière.

- Stéatose discrète.

- Ictère.

- Pas d'anémie.

- *Obs. n<sup>o</sup> 28 :*

- Vin et bière.

- Avait bu jusqu'à 4-5 litres avant 1958.

d) Dans 12 cas sur 28 d'hyperlipémie majeure (Obs. n<sup>os</sup> 30, 34, 36, 38, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 53, 55) :

- *Obs. n<sup>o</sup> 30 :*

- Bière.

- Depuis le séjour en sana.

- *Obs. n° 34 :*
  - 2 à 3 litres de bière.
  - Anémie hémolytique.
- *Obs. n° 36 :*
  - Vin et liqueurs.
- *Obs. n° 38 :*
  - Vin et bière en très grande quantité.
- *Obs. n° 44 :*
  - Vin.
  - Suspicion de pancréatite.
- *Obs. n° 45 :*
  - Bière et vin : 2 litres de chaque.
  - Stéatose pure.
  - Pancréatite.
- *Obs. n° 46 :*
  - Bière et vin.
  - Cirrhose.
- *Obs. n° 49 :*
  - Vin.
  - Stéatose et fibrose.
- *Obs. n° 51 :*
  - Vin et bière.
- *Obs. n° 52 :*
  - Vin.
  - Stéatose, sclérose débutante.
  - Amylasémie limite.
  - Anémie.
- *Obs. n° 53 :*
  - Bière.
  - Pancréatite.
- *Obs. n° 55 :*
  - Vin.
  - Stéatose.
  - Anémie hémolytique.

On voit donc que les éthyliques sont surtout retrouvés dans nos hyperlipémies majeures. Mais plus d'un cas sur deux d'hyperlipémie majeure ne s'accompagne pas d'éthylisme.

Des anomalies biologiques dans la famille sont retrouvées chez 3 de ces éthyliques (Obs. n<sup>os</sup> 21, 53, 55).

Plusieurs de ces malades ont bénéficié d'une épreuve à l'héparine. Seul le malade n<sup>o</sup> 49 avait une épreuve anormale.

Enfin, l'influence du sevrage alcoolique apparaît souvent comme un facteur essentiel de régression de l'hyperlipémie. Dans l'observation n<sup>o</sup> 38, par exemple, la régression fut obtenue par le sevrage seul, sans modification majeure du régime (quoique le régime de l'hôpital soit sûrement moins riche en lipides et en calories que le régime habituel du malade, il apporte quand même environ 80-90 g de graisses saturées).

Aucune tentative d'épreuve à l'alcool n'a été faite chez ces malades.

### C) L'ANEMIE

Dans tous les cas de type hypochrome, elle a été notée chez 13 de nos malades, se répartissant ainsi :

- a) Aucun cas de xanthomatose tubéreuse ou d'hyperlipémie mineure.
- b) Trois cas sur 15 d'hyperlipémie modérée (Obs. n<sup>os</sup> 15, 16, 27) qui sont justement les 3 pancréatites de cette catégorie. Dans l'observation n<sup>o</sup> 15, elle est sûrement de type hémolytique.
- c) Dix cas (sur 28) d'hyperlipémie majeure, ce qui est considérable (Obs. n<sup>os</sup> 31, 33, 34, 37, 39, 40, 52, 53, 55, 56). Et on notera comme particularités :

- *Obs. n<sup>o</sup> 31 :*  
— Le glucagon fait baisser très nettement l'hyperlipémie.
- *Obs. n<sup>o</sup> 33 :*  
— Contexte très particulier.
- *Obs. n<sup>o</sup> 34 :*  
— Caractère hémolytique certain.  
— Un frère, également palmé, est normal biologiquement.
- *Obs. n<sup>o</sup> 37 :*  
— Contexte très particulier.
- *Obs. n<sup>o</sup> 39 :*  
— Ni éthyliste, ni hémolyse malgré une bilirubine un peu élevée à la deuxième hospitalisation.

- *Obs. n° 40 :*  
— Bien discrète.
- *Obs. n° 52 :*  
— Anémie discrète.  
— Hémolyse ?
- *Obs. n° 53 :*  
— Pancréatite.
- *Obs. n° 55 :*  
— Caractère hémolytique certain ;  
— Avait été pris pour une hémopathie maligne.
- *Obs. n° 56 :*  
— Pancréatite.

En définitive, le caractère hémolytique a été retrouvé certainement 3 fois (*Obs. n°s 15, 34, 55*) et, sur ces 3 cas, 2 (*Obs. n°s 34 et 55*) s'accompagnaient d'éthylisme.

En fait, dans aucun cas, nous n'avons noté l'association complète éthylisme - ictère - anémie hémolytique - hyperlipémie caractérisant le syndrome de Zieve. (Dans l'observation n° 53, il y a bien ictère et anémie, mais celle-ci n'est pas hémolytique. Quant à l'observation n° 37, elle ne s'accompagne évidemment pas d'éthylisme !) Mais l'hémolyse peut être discrète, l'ictère purement biologique, et d'une part nous n'avons pas systématiquement fait ces recherches (bilirubinémie, fer sérique, ponction sternale...), et d'autre part il s'agit souvent d'anomalies disparaissant très vite dès le sevrage qu'entraîne la mise à l'hôpital.

Justement, en ce qui concerne l'évolution de cette anémie, elle a été très variable, se corrigeant le plus souvent assez vite (spontanément), parfois très lentement. En tous cas, le parallélisme n'est pas net entre l'importance de l'anémie et le chiffre des L.T.

Parmi ces cas d'anémie, on retrouve des anomalies lipidiques dans la famille dans 3 cas (*Obs. n°s 15, 27, 53*).

## ETUDE DE LA LITTÉRATURE

C'est en 1865 que fut notée pour la première fois, au cours d'une pancréatite aiguë, une lactescence sérique. Actuellement, on considère que 4 à 8 % des pancréatites s'accompagnent d'hyperlipémie franche ; mais pour WANG [105 bis], ce pourcentage atteindrait 50 %.

Dès 1918, FEIGL avait noté l'élévation des lipides sanguins dans l'alcoolisme aigu.

En 1957, Margaret ALBRINK et KLATSKIN ont relaté des hyperlipémies succédant à l'absorption d'alcool qu'ils attribuèrent à une pancréatite, prouvée opératoirement dans un cas.

En 1958, ZIEVE décrivit le syndrome qui porte son nom et que nous reverrons tout à l'heure.

\* \*

Ces dernières années, différentes explications ont été présentées pour expliquer les troubles du métabolisme lipidique au cours des pancréatites, mais ce qui est important, c'est qu'une distinction était faite entre les pancréatites causant l'hyperlipémie et les pancréatites causées par une hyperlipémie préalable, permanente, majeure, « essentielle » ; dans ce dernier cas, à la suite d'une observation — assez spectaculaire il est vrai — on pensait le plus souvent que la pancréatite résultait de la présence de véritables thrombi graisseux dans les vaisseaux pancréatiques pendant une forte poussée de l'hyperlipémie. Mais dans la plupart des cas de douleurs abdominales intenses avec hyperlipémie majeure, opérés étant donné l'incertitude diagnostique, le pancréas semblait indemne.

En réalité, dans la plupart des cas, il est bien difficile, une fois la pancréatite aiguë déclenchée, de savoir laquelle de l'hyperlipémie ou de l'atteinte glandulaire est la cause de l'autre. Même si l'hyperlipémie était connue auparavant, rien ne prouve, étant donné la grande difficulté de ce diagnostic, d'une pancréatite chronique n'existait pas déjà elle aussi. De même, si le malade n'était pas auparavant à l'évidence hyperlipémique, rien ne prouve que la pancréatite ne vient pas révéler, sensibiliser en quelque sorte un déficit enzymatique qui n'entraînait pas jusque-là de troubles importants.

L'équipement enzymatique des individus n'est pas quelque chose de constant d'un individu à l'autre.

Enfin, la persistance de l'anomalie lipidique après guérison de la pancréatite aiguë ne prouve pas forcément la prééminence de l'hyperlipémie. L'atteinte pancréatique peut très bien continuer à bas bruit.

Il est nécessaire, pour arriver à une meilleure compréhension de ces problèmes, d'étudier le plus grand nombre possible de cas de pancréatite chronique et aiguë sur le plan des lipides (en particulier épreuve à l'héparine, épreuves d'hyperlipémie provoquée) et surtout d'étudier le métabolisme lipidique des autres membres de la famille de ces malades.

Quoi qu'il en soit, différents travaux récents essayent de préciser ces problèmes.

1) A propos d'un malade éthylique avec pancréatite et hyperlipémie, KESSLER [67] montre qu'il existe dans ce cas une inhibition dans le sang du malade de la lipoprotéine-lipase qui diminue parallèlement aux chiffres des L.T. et des T.Gl. quand la pancréatite guérit. Un (ou plusieurs) inhibiteurs de la l.p.l. existerait dans le pancréas et serait libéré par la nécrose glandulaire. L'auteur considère que comme il n'existe aucune anomalie dans la famille et que des prises de sang antérieures à la pancréatite n'avaient montré aucune anomalie, il est hautement improbable que la pancréatite soit secondaire à l'hyperlipémie. Nous avons vu la difficulté qu'il y a à avancer une telle affirmation. L'expérimentation fut conduite de la manière suivante :

- un plasma standard hépariné (1 mg par kg) est mis en présence d'un substrat artificiel de lipoprotéines riches en T.Gl. pendant une heure à 37°. On mesure l'augmentation progressive du taux des F.F.A. sous l'influence de la l.p.l. ;
- ce même plasma, dans les mêmes conditions, est également mélangé à parties égales avec le plasma *non* hépariné du malade ;
- l'inhibition de l'activité de la l.p.l. est démontrée par la dépression de l'activité lipolytique du plasma standard hépariné ;
- corollaire de l'expérience, KESSLER signale que le plasma du malade *après* héparine avait une activité de l.p.l. normale quoique insuffisante pour la quantité élevée de substrat qui lui était offerte.

KESSLER note, d'autre part, l'absolu parallélisme du taux de ce déficit ou de cette inhibition de l'activité l.p.l. avec les chiffres de T.Gl. et d'amylasémie. Après sevrage en alcool, tout revient à la normale. L'inhibition réapparut à la reprise de l'intoxication éthylique sans toutefois s'accompagner cette fois de pancréatite évidente biologiquement, mais on sait que les dosages d'enzymes ne sont qu'une méthode grossière de diagnostic (mais la seule le plus souvent).

Mais nous avons vu en ce qui concerne l'étude de la l.p.l., que le principe même de l'inhibition retrouvée *in vitro* était plutôt controversé [34].

L'auteur étudie ensuite le rôle du foie (pratiquement normal à la ponction-biopsie chez son malade). Le foie peut modifier le niveau des T.Gl. plasmatiques par sa capacité à fabriquer ou à capter des T.Gl. D'autre part, on connaît bien sûr la fréquence du foie stéatosique chez les alcooliques. L'origine des graisses de cette stéatose

est par contre moins bien connue. Enfin, si le foie grassex éthyl-ique est fréquent, il reste qu'il est rare de constater en même temps des troubles de l'activité de la l.p.l. chez ces malades.

G. REBOUÇAS et K. ISSELBACHER ont montré quant à eux que l'augmentation de synthèse hépatique n'était sans doute pas le mécanisme principal de la genèse du foie gras. Cette stéatose s'expliquerait :

— soit par une captation exagérée des T.Gl. d'origine extra-hépatique visant donc à réduire l'hyperlipémie ;

— soit par une mobilisation exagérée des graisses à partir du tissu adipeux périphérique ;

ces deux mécanismes étant probablement associés. (On peut d'ailleurs encore se demander si ce foie est capable d'utiliser ces T.Gl.)

Mais ce tissu adipeux est lui aussi riche en l.p.l. et les expériences d'hépatectomie et d'exclusion temporaire du foie n'affectent pas la clarification plasmatique.

KESSLER conclut qu'il est possible que se combinent une déficience ou une inhibition de la l.p.l. et un afflux exagéré de T.Gl. Une partie de ces T.Gl. pourrait être libérée à partir du tissu grassex rétro-péritonéal, ceci pouvant expliquer la brutalité des phénomènes d'hyperlipémie dans les pancréatites.

2) LOSOWSKI, JONES et LIEBER, dans de nombreux travaux, ont précisé le rôle de l'alcool [65, 79, 81]. L'alcool fait baisser le taux sanguin des F.F.A. et monter celui des T.Gl.

Ces auteurs ont étudié 8 malades avec hyperlipémie alcoolique qu'ils ont d'ailleurs comparés à 8 alcooliques majeurs sans hyperlipémie et à 7 sujets normaux. A plusieurs reprises chez chaque malade, la mesure de l'activité de la l.p.l. fut effectuée. Dans 6 cas sur 8, existait une hypoactivité de cet enzyme. Dans 1 cas, cette hypoactivité fut transitoire. Enfin, l'un de ces malades (qui avait une activité basse de l.p.l.), alors que, grâce au sevrage, ses lipides étaient redevenus normaux, fut soumis à un « traitement » par l'alcool pendant huit jours. Une augmentation très nette des T.Gl. se produisit alors. Cet effet ne peut être attribué à l'apport supplémentaire de calories dû à l'alcoolisation. En effet, la même surcharge calorique sous forme soit de graisses, soit d'hydrates de carbone n'a pas entraîné d'augmentation des T.Gl.

D'autre part, dans ces 8 cas, il n'existait pas à l'évidence de pancréatite (sauf 1 cas avec amylasémie au-dessus de la normale), ni d'anémie hémolytique.

Envisageant les différentes possibilités (baisse de mobilisation des F.F.A. à partir des dépôts ou augmentation de la captation hépa-

tique, baisse de captation périphérique des T.Gl. ou augmentation de la libération hépatique), ils pensent que les phénomènes pathologiques siègent essentiellement au niveau du foie.

On peut également se demander, étant donné que les 6 malades ayant une mauvaise activité de la l.p.l. avaient une atteinte hépatique marquée, si ce foie malade n'est pas le responsable de la baisse d'activité de la l.p.l. En tous cas, parmi les éthyliques non hyperlipémiques de LOSOWSKI, plusieurs avaient une atteinte hépatique sévère et leur l.p.l. était normale. En définitive, il semble donc que le foie alcoolique n'est pas le responsable de la médiocre action de la l.p.l.

Enfin, 2 des malades avec basse activité de l.p.l. étaient diabétiques (sans cétose). Mais là encore, si dans certains diabètes on trouve (KESSLER) une activité basse de l.p.l., en fait cela semble être une coïncidence.

3) NIKKILA, quant à lui [87], envisage la possibilité que l'alcool augmente la vitesse de captation des acides gras de la circulation par le foie et leur estérification avec l' $\alpha$ -glycéro-phosphate et partant la synthèse des T.Gl. Et, effectivement, son expérimentation montre, sous l'effet de l'éthanol, l'augmentation de la concentration hépatique en  $\alpha$ -glycéro-phosphate.

Pour lui, une mobilisation exagérée des graisses de dépôts est possible, mais tous les auteurs n'ont pas retrouvé une augmentation dans le sang des F.F.A., bien au contraire.

C'est pour tenter de concilier ces faits contradictoires que NIKKILA pense que la baisse des F.F.A. plasmatiques, sous l'influence de l'éthanol observée par LIEBER et coll., peut être valablement expliquée par l'augmentation de l'utilisation hépatique et que cela n'exclut en rien l'hypothèse d'une surproduction périphérique de F.F.A. Les F.F.A. captés alors par le foie en grande quantité, estérifiés par l' $\alpha$ -glycéro-phosphate, transformés en T.Gl., causeraient alors l'hypertriglycéridémie qui ne serait que le résultat d'une équilibration entre leur taux hépatique et celui du pool plasmatique.

Enfin la réaction  $\alpha$ -glycéro-phosphate  $\rightarrow$  dihydroxyacétone-phosphate est stimulée par un excès de D.P.N.H. qui justement provient lui-même de l'oxydation de l'éthanol.

4) Restent les travaux de ZIEVE [107] et ceux que ces observations ont déclenchés. Celui-ci a décrit, en 1958, un syndrome nouveau dont il apportait 20 cas, comportant un ictère, avec hyperlipémie, anémie hémolytique, le tout survenant chez des alcooliques avec foie stéatosique ou cirrhotique. L'éthylisme était surtout à base de bière

(comme parmi nos hyperlipémiques). La moyenne d'âge des malades était de 39 ans. Il existait diarrhée, amaigrissement, anorexie, douleurs abdominales dans de nombreux cas. L'hypothèse d'une pancréatite plusieurs fois soulevée n'a été prouvée qu'une fois. Il existait souvent de la fièvre avec une vitesse de sédimentation élevée.

L'imprégnation éthylique ne faisait aucun doute et dans certains cas existaient des troubles neurologiques par avitaminose B1.

Le rétablissement de ces malades était rapide ; on voyait le foie régresser de volume (jamais une splénomégalie ne fut notée).

Curieusement, à deux reprises, ZIEVE nota des épanchements pleuraux sans étiologie. On sait — ZIEVE ne le remarque pas — que l'épanchement pleural est parfois un signe d'une pancréatite qu'il peut même révéler.

Enfin, chose très particulière, l'anémie est de type hémolytique, bien différente de celle que l'on observe dans les cirrhoses avancées, étant donné en particulier sa vitesse de régression. ZIEVE explique cette hémolyse par la formation, par l'intermédiaire d'une lécithinase, d'une lysolécithine par remplacement d'un acide gras par un radical hydroxyl. En réalité, en eux-mêmes, les acides gras libres sont hémolytants, c'est bien connu. Une grande quantité de N.E.F.A. pouvant ainsi s'observer en cas de libération de lipase (pancréatite) ou s'il n'y a pas assez d'accepteurs.

En 1962, KESSEL [66] a rapporté 6 cas de syndrome de ZIEVE. Il note en particulier :

- que souvent le C.T. est peu élevé ;
- que quand il l'est, sa régression est plus lente que celle des L.T. C'est une caractéristique que nous avons rencontrée quant à nous dans beaucoup de nos hyperlipémies en régression de n'importe quel type ;
- que l'anémie hémolytique ne s'explique sans doute pas, comme le pensait ZIEVE, par une lysolécithine. Qu'en tous cas, pour l'accoupler à l'hyperlipémie, il est nécessaire qu'elle lui soit parallèle, ce qui n'est pas toujours le cas ;
- qu'en dépit de dosages normaux d'enzymes, le pancréas est probablement au centre du problème.

(Enfin, à propos de ce problème de l'anémie, il convient de rappeler les travaux chez le chien de LEQUIRE et coll. [76], datant de 1957, qui ont montré que l'épreuve de clarification par l'héparine était inhibée par différents types d'anoxie et qu'en particulier les spoliations sanguines répétées déclenchaient une hyperlipémie avec trouble de la clarification corrigéable par transfusion.)

5) Finalement, on en revient au point de départ, une lésion pancréatique. GROSS, qui a fait [58] la revue de la littérature sur les pancréatites avec hyperlipémie, pense qu'il s'agit d'une lésion au niveau des cellules  $\alpha$  et qu'un déficit en glucagon (ou en une substance voisine sécrétée par les cellules  $\alpha$ ) est peut être à l'origine de l'hyperlipémie.

Le glucagon [13] a sûrement un rôle important dans le métabolisme des lipides. La destruction élective des cellules  $\alpha$  par le chlorure de cobalt crée une hyperlipémie corrigée par l'injection de glucagon, chez le lapin. Chez le chien, PALOYAN a montré que l'exérèse chirurgicale de la portion contenant la plus grande partie des cellules  $\alpha$  donnait une hyperlipémie corrigée par le glucagon.

Et d'ailleurs, les très anciens travaux de DRAGSTEDT avaient bien montré qu'après pancréatectomie, l'insuline, si elle corrigeait le diabète, ne corrigeait pas l'hyperlipémie et la stéatose hépatique.

Le même PALOYAN, chez 3 hyperlipémiques très particuliers (maladie de Von Gierke, maladie de Niemann-Picks, pancréatite à rechute), a fait baisser les lipides totaux par le glucagon.

Nous-mêmes, dans l'observation n° 31, avons observé une baisse des L.T. sous l'action du glucagon, incomplète il est vrai. Il en a été de même dans l'observation n° 32, mais pas dans l'observation n° 56 qui est justement un cas de pancréatite.

M. ALBRINK a retrouvé cette action, mais pense qu'il s'agit d'un effet secondaire à l'effet sur le métabolisme glucidique. Mais on notera que, dans le cas de PALOYAN avec maladie de Von Gierke, le glucagon bien sûr ne modifie pas la glycémie.

Enfin, on a émis l'hypothèse que les troubles lipidiques au cours des pancréatites ne seraient qu'une conséquence des troubles du métabolisme glucidique.

On voit la complexité du problème.

Il semble bien, en tous cas, que l'éthylisme avec ou sans pancréatite évidente, avec ou sans anémie hémolytique, puisse créer une hyperlipémie, et il semble bien que cette hyperlipémie soit favorisée par certains facteurs dont le plus évident semble être un trouble primitif ou secondaire au niveau de l'activité de la lipoprotéine-lipase.

Mais quand on voit, comme dans certains de nos cas (après ceux de KLATSKIN [69 *ter*] et de WANG [105 *bis*]), qu'il existe des cas avec hyperlipémie dans la famille, on est bien obligé de penser soit que la pancréatite ne fait que majorer des troubles biologiques préexistants, soit que l'hyperlipémie est la cause directe de la pancréatite (par quel mécanisme?). Ces deux affections pouvant être héréditaires. L'alcool en tous cas semble capable de causer indifféremment l'une ou l'autre, ou les deux.

## II) HYPERLIPEMIE ET ATHEROME

Problème capital, extrêmement controversé, que celui de savoir si l'hyperlipémie ou hypertriglycéridémie est dangereuse pour la paroi artérielle et singulièrement la paroi des coronaires. Si l'on en croit la toute récente discussion qui s'est élevée entre STRISOWER et FREDRICKSON dans le *New England Journal of Medicine* [102, 48 bis], le problème est loin d'être résolu.

En réalité, cela tient à plusieurs facteurs :

1) Le recrutement des différents auteurs est fondamentalement différent.

- Certains sont des cardiologues qui dépistent l'anomalie biologique au sein d'une population déjà sélectionnée.
- D'autres sont des généralistes ou des métaboliciens dont la plupart des malades hyperlipémiques sont indemnes de complications athéromateuses et l'avenir artériel de ces malades représente pour eux un point d'interrogation.

2) D'autre part, on assiste souvent à un dialogue de sourds discutant de l'avenir artériel de l'hyperlipémie essentielle. Tout est fonction de ce que ce vocable recouvre.

- Pour certains, c'est l'hyperlipémie majeure, induite par les graisses alimentaires, avec les signes désormais classiques : xanthomes éruptifs, douleurs abdominales, hépato-splénomégalie, souvent familiale, s'accompagnant d'un déficit en lipoprotéine-lipase, sensible au régime sans graisses.
- Pour d'autres, ce sont toutes les hypertriglycéridémies qui n'ont pas de cause évidente.

Il est quand même des cas très troublants [24, 61 bis] avec athérome très précoce.

Quant à nous, nous allons montrer à l'occasion de nos 60 hypertriglycéridémies quelle a été la fréquence des complications athéromateuses et essayer d'en tirer quelques conclusions sans prétendre livrer la clef du problème.

Sous le vocable de complications athéromateuses, nous entendons :

- l'angine de poitrine d'effort ;
- l'infarctus du myocarde ;

- l'artérite des membres inférieurs ;
- certains accidents vasculaires cérébraux ;
- mais aussi les troubles électrocardiographiques à type d'ischémie ou d'ischémie-lésion accentuées par l'effort, sans angor clinique ;
- tout en sachant que l'athérome n'est pas la cause exclusive de ces maladies, mais seulement la cause essentielle ;
- quant à l'hypertension artérielle d'ailleurs relevée dans un petit nombre de cas, à l'état pur, isolée, nous ne l'avons pas classée ici, nous contentant de la signaler quand elle est associée par exemple à l'angor qu'elle peut fort bien engendrer.

On va voir tout de suite l'énorme asymétrie qui existe selon les différentes catégories d'hyperlipémies que nous nous sommes préalablement fixées.

En effet, des complications supposées dues à l'athérome ont été rencontrées dans 19 cas sur 60, se répartissant ainsi :

- a) 1 cas sur 3 de xanthomatose tubéreuse (Obs. n° 59) ;
- b) 8 cas sur 13 d'hyperlipémie mineure (Obs. n°s 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 12) ;
- c) 6 cas sur 15 d'hyperlipémie modérée (Obs. n°s 14, 18, 19, 20, 22, 25) ;
- d) 4 cas sur 28 d'hyperlipémie majeure (Obs. n°s 30, 36, 47, 49).

L'étude détaillée de ces 19 cas étant la suivante :

- *Obs. n° 59 :*
  - Infarctus du myocarde à 65 ans.
  - H.T.A.
- *Obs. n° 1 :*
  - Angor d'effort.
  - Peut-être un épisode ischémique cérébral transitoire.
- *Obs. n° 2 :*
  - Infarctus du myocarde à 32 ans.
  - H.T.A. modérée.
- *Obs. n° 3 :*
  - Infarctus à 53 ans.
- *Obs. n° 4 :*
  - Infarctus à 59 ans.
  - Multiples antécédents familiaux coronariens.

- *Obs. n° 5 :*
  - Infarctus à 41 ans.
  - Diabète.
- *Obs. n° 8 :*
  - Infarctus à 40 ans.
  - Les deux parents sont décédés d'infarctus.
- *Obs. n° 9 :*
  - Infarctus du myocarde à l'âge de 35 ans.
- *Obs. n° 12 :*
  - A 36 ans, troubles évoquant la possibilité d'une ischémie cérébrale transitoire.
  - Discrète H.T.A.
- *Obs. n° 14 :*
  - Angor à 58 ans, plusieurs années après la découverte de l'hypercholestérolémie.
  - H.T.A.
- *Obs. n° 18 :*
  - Angor d'effort à 50 ans.
  - Infarctus un an plus tard.
  - Artérite.
  - Ethylisme.
- *Obs. n° 19 :*
  - Angor d'effort vérifié électriquement, à 57 ans, quatre ans après la ménopause.
- *Obs. n° 20 :*
  - Angor vérifié électriquement depuis l'âge de 51 ans.
  - Sclérose vasculaire au F.O.
  - Frère décédé d'infarctus à 50 ans.
- *Obs. n° 22 :*
  - Infarctus à 38 ans.
- *Obs. n° 25 :*
  - Syndrome de Wallenberg à l'âge de 45 ans.
  - Pas d'H.T.A.
  - Décès quelques mois plus tard.
- *Obs. n° 30 :*
  - Ondes T3 et TVF se négativant nettement à l'effort. Pas d'angor.

- *Obs. n° 36 :*
  - O.A.P., insuffisance ventriculaire gauche, ischémie étendue à l'âge de 33 ans.
  - Ni H.T.A., ni valvulite.
  - Décès brutal.
- *Obs. n° 47 :*
  - Coma hémiplégique à 43 ans.
  - Pas de cardiopathie.
  - Diabète.
- *Obs. n° 49 :*
  - Ondes T peu voltées s'aplatissant à l'effort.
  - Pas d'angor.

Ceci appelle un certain nombre de commentaires :

- Dans les hyperlipémies majeures, on n'a relevé aucun cas d'infarctus du myocarde ou d'angor clinique. L'observation n° 36 ne peut être (en l'absence de vérification anatomique) formellement rattachée à une thrombose coronaire. Seule l'observation n° 47 avec lésion neurologique à type de ramollissement est à mettre sur le compte de l'athérome (on remarquera le diabète associé).
- Inversement, dans les hyperlipémies mineures, on rencontre 6 cas d'infarctus et 1 cas d'angor d'effort. Deux de ces infarctus sont survenus respectivement à 32 et 35 ans. Il faut d'ailleurs à ce sujet ouvrir une parenthèse : un infarctus survenant si précocement entraîne toujours une vérification des lipides sanguins. C'est moins souvent le cas (à tort d'ailleurs) dans les infarctus des gens plus âgés. Ceci est susceptible de fausser en partie les conclusions.
- Quant aux hyperlipémies modérées qui représentent sûrement une classe hétérogène relevant des deux catégories précédentes, elles ne comportent déjà plus que 2 infarctus, mais aussi 3 cas d'angor (dont un avec artérite des membres inférieurs) et un syndrome de Wallenberg.
- Seulement 2 de ces malades ont bénéficié d'une épreuve à l'héparine (*Obs. n°s 30 et 49*) et il s'agissait de 2 cas bien discutables. Ces épreuves sont à la limite inférieure de la normale.
- Un dernier point assez important est susceptible d'influer sur la répartition de ces complications. Le diagnostic d'infarctus implique souvent de la part du médecin, et même spontanément du malade (y a-t-il maladie plus vulgarisée dans la presse que celle-ci ?), la mise à un régime pauvre en graisses. Il est donc possible que

certaines maladies vus avec des chiffres peu élevés de L.T. soient des hyperlipémies majeures en régression.

Quand on lit les observations de nos malades, c'est sûrement une possibilité qu'il faut garder à l'esprit. C'est en particulier le cas de l'observation n° 1 : le malade a eu un dosage de C.T. à 6 g. A un moment quelconque, il a donc été probablement dans les hyperlipémies majeures.

Enfin, dans un certain nombre de cas ont été notés divers symptômes tels que céphalée, vertiges, insomnie, d'ailleurs assez variables dans leurs caractères. Nous avons cherché chez ces malades à mettre en évidence un déficit vasculaire dans le territoire cérébral (carotidien ou vertébral) par la clinique, les radios (parfois angiographies), l'E.E.G. avec et sans compression carotidienne. Chez nos hyperlipémiques, rien n'a été retrouvé.

En fait, le problème important est d'expliquer cette disparité des complications athéromateuses selon les catégories.

Dans la littérature médicale de ces dernières années, les travaux sur l'athérome, ses différents facteurs étiologiques, sa biologie sont légion et il n'est pas question de les redire ici.

Il est d'abord bien connu qu'un certain nombre de cas ne s'accompagnent d'aucune anomalie biologique décelable avec les techniques dont nous disposons actuellement. Mais dans un grand nombre de cas, il existe des anomalies des lipides, le plus souvent mineures. La moyenne d'âge de ces artérioscléreux serait plus basse que celle des artérioscléreux sans anomalie biologique.

Cette hypertriglycérémie est associée à une élévation du cholestérol, mais moindre, de telle sorte que le rapport T.Gl./C.T. est supérieur à 1. Tous les auteurs sont d'accord là-dessus. Où les avis commencent à diverger, c'est quand certains d'entre eux pensent qu'il s'agit de la même maladie que les hyperlipémies majeures dites essentielles. SCHLETTER (et d'autres auteurs allemands d'ailleurs), BEAUMONT en France [15, 17, 19], ADLESBERG [2, 4] trouvent parmi leurs cas d'hyperlipémies majeures, des proportions considérables de complications athéromateuses. A l'opposé, certains auteurs continuent à croire à la bénignité de l'hyperlipémie majeure qu'ils distinguent complètement du « syndrome biologique de l'athérome ».

Tout se complique d'autre part par la possibilité qu'ont les hypercholestérolémies essentielles de se compliquer parfois d'hypertriglycérémie secondaire, parfois fort importante, qui évidemment les transforment complètement. En l'absence de xanthomes tendineux, il est bien difficile alors de savoir si l'on a affaire à une hypertrigly-

céridémie ou à une hypercholestérolémie compliquée (rôle de l'alimentation ?) d'hypertriglycéridémie. Le seul élément de diagnostic est en fait l'obtention ou la non obtention d'une rémission absolue des anomalies par un régime. Encore que dans certains cas d'hypertriglycéridémie le cholestérol soit très lent à revenir à la normale et que, dans d'autres cas, ce ne soit pas le régime sans graisses qu'il faille mais un régime hypocalorique pauvre en glucides.

C'est ainsi que KUO et BASSET [72] classent les hyperlipémies en :

1° *Hypercholestérolémie*, et distinguent dans ce groupe :

- la forme « pure » avec ou sans xanthomes tendineux ;
- la forme « compliquée » par une élévation modérée des T.Gl.

2° *Hyperlipémie ou hypertriglycéridémie* distinguant :

- la forme essentielle avec xanthomes éruptifs (et tubéreux, disent-ils, ce en quoi ils ont probablement tort) qui correspond à peu près à la forme « fat induced » d'AHRENS où il y aurait un déficit en lipoprotéine-lipase ;
- la forme la plus commune ou « mixte », essentiellement induite par l'importance de l'apport calorique, singulièrement glucidique. Il n'y a pas de déficit en l.p.l. et cette forme correspond à la forme « carbohydrate induced » d'AHRENS ;
- enfin la forme avec atteinte coronaire où l'élévation des T.Gl. est peu marquée et l'activité de la l.p.l. normale.

(D'ailleurs, les auteurs ont étudié l'activité de la l.p.l. dans chaque forme et ils donnent les chiffres suivants en milliéquivalents de F.F.A. libérés par minute et ml de sérum :

- forme pure : 0,09 à 0,10 ;
- forme mixte : 0,42 à 0,64 ;
- forme avec atteinte coronaire : 0,25 à 0,60.)

M. ALBRINK [12, 12 bis] pense, elle aussi, que les formes avec atteinte coronaire sont les formes avec élévation modérée des T.Gl.

Notons également l'opinion de GEORGES et coll. qui, étudiant les chylomicrons, ont montré que leur clarification est double :

- 95 % étant hydrolysés rapidement sous la dépendance de la l.p.l. ;
- 5 % étant au contraire clarifiés lentement et seraient peut-être responsables de l'athérome.

Quant à nous, nous pensons que ce qui compte ce n'est pas tellement le chiffre des T.Gl., mais leur situation par rapport aux différentes lipoprotéines.

Les ultra-centrifugations que DE GENNES et POLONOVSKI ont faites montrent que plus la surcharge en T.Gl. est forte, plus elle se situe (avec le C.T.) dans les chylomicrons. Au contraire, plus le chiffre des T.Gl. baisse, plus leur situation (et celle du C.T.) se déplace progressivement vers les  $\beta$ -lipoprotéines légères, d'abord Sf 100-400, puis Sf 20-100, et même finalement les  $\beta$ -lourdes dans les rémissions incomplètes.

Et si les chylomicrons peuvent, en se « collant » véritablement à la paroi artérielle, nuire à son métabolisme, il est encore plus certain que les  $\beta$ -lipoprotéines lourdes peuvent filtrer dans la paroi.

A notre sens, les hypertriglycéridémies mineures sont dangereuses pour cette raison. On peut d'ailleurs à ce moment se poser la question de savoir s'il est souhaitable de réduire à des chiffres un peu au-dessus de la normale nos hyperlipémies majeures.

Quant à savoir si l'hyperlipémie majeure représente la forme complète d'une maladie dont les perturbations métaboliques rencontrées dans l'athérome représentent la forme mineure, c'est une autre question.

En tous cas, dans l'état actuel de nos techniques, il est souvent difficile de distinguer :

- l'hyperlipémie en régression incomplète ;
- l'hypertriglycéridémie secondaire des hypercholestérolémies essentielles ;
- la xanthomatose tubéreuse.

En gardant présent à l'esprit que l'hypercholestérolémie de l'hypothyroïde fruste, difficile à diagnostiquer, est une des hypercholestérolémies secondaires qui se complique le plus facilement d'hypertriglycéridémie. Nous avons d'ailleurs des études du fonctionnement thyroïdien chez 4 sur 19 de nos athéromateux (Obs. n<sup>os</sup> 4, 14, 19, 22) : cliniquement, aucun n'évoquait l'hyperthyroïdie.

• *Dans l'observation n<sup>o</sup> 4 :*

- Le M.B. était à — 20 %.
- Le T<sub>3</sub> à 10,4 % (Nle 19 % - 11 %).
- L'I 131 était impossible du fait d'une saturation iodée par la thio-maïodine I.M. plusieurs années auparavant.
- Il est possible qu'un traitement par l'extrait thyroïdien ait favorisé la survenue de l'infarctus.
- Mais il existe une lourde hérédité coronarienne.
- Noter la fixité du C.T. malgré un régime strictement suivi.

• *Dans l'observation n<sup>o</sup> 14 :*

- La fixation de l'I 131 était à la limite inférieure de la normale.

- *Dans l'observation n° 19 :*

- On notait également une fixation limite et un T3 à 11,7 %. Mais le traitement opothérapique n'a amené aucune régression de l'hyperlipémie.

- *Dans l'observation n° 22 :*

- La fixation d'I 131 était normale.

En tous cas, c'est sûrement une hypothèse à envisager fréquemment, surtout si le C.T. reste accroché, alors que le régime a bien réduit l'hypertriglycéridémie. Mais la découverte d'une hypothyroïdie chez un sujet ayant fait un infarctus ne fait que compliquer le problème thérapeutique.

### III) HYPERLIPEMIES ET OBESITE

Une obésité franche, parfois très marquée, a été notée chez 28 de nos malades, se répartissant ainsi :

- aucune xanthomatose tubéreuse ;
- 5 hyperlipémies mineures (sur 13) (Obs. n°s 2, 3, 5, 10, 13) ;
- 9 hyperlipémies modérées (sur 15) (Obs. n°s 14, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 27, 28) ;
- 14 hyperlipémies majeures (sur 28) (Obs. n°s 29, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 56).

On a donc une fréquence très importante de ce trouble, mais elle est de répartition assez homogène quelle que soit la catégorie d'hyperlipémie.

En étudiant ces cas, nous n'avons pas retrouvé de rapport particulier de l'obésité avec les complications athéromateuses, avec la possibilité d'obtention d'une rémission complète sous l'influence d'un régime quelconque. Dans la littérature, l'obésité est fréquemment notée comme associée à une hyperlipémie. Il semble d'ailleurs s'agir surtout dans ces cas d'hyperlipémies induites par les hydrates de carbone. En ce qui nous concerne, nous voudrions souligner deux points qui ressortent de l'étude de nos malades :

- cette obésité est souvent particulière, même évocatrice, intéressant surtout la partie supérieure du corps et en particulier la tête et le cou ;
- l'obésité est rare dans les xanthomatoses tubéreuses.

#### IV) HYPERLIPÉMIE ET DIABÈTE OU TROUBLES DE LA GLYCO-REGULATION

Diabète et hyperlipémie a été de tous temps une association qui a suscité nombre de travaux.

Il est devenu classique de distinguer :

- le diabète vrai, avec cétose ou sans cétose, entraînant une hyperlipémie dite de mobilisation, d'origine périphérique et non alimentaire. Cette hyperlipémie ayant pour caractéristique d'être réduite par le traitement du diabète et en particulier l'insulination ;
- l'élévation discrète de la glycémie avec parfois glycosurie, avec petits troubles à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, surviennent souvent chez l'obèse, insensible à l'insuline mais sensible au régime sans graisses et hypoglucidique.

En réalité, tous les intermédiaires existent et la séparation entre ces deux formes est parfois difficile à effectuer en pratique, d'autant qu'il y a eu des cas de décrits de diabète sévère, associé à une hyperlipémie qui ne se réduit pas en même temps que le diabète par l'insuline.

A) Il n'est bien entendu pas question d'étudier ici toutes les interactions existant entre le métabolisme des glucides et celui des lipides.

Malgré tout, la division faite par AHRENS des hyperlipémies en « fat-induced » et « carbohydrate-induced », semble s'avérer de plus en plus fructueuse (on l'a vu sur le plan de l'étude de la l.p.l.). Un article récent de KNITTEL apporte d'intéressantes précisions et théories [69 bis].

1) KNITTEL rappelle d'abord les précédents travaux de AHRENS qui ont amené à classer les hyperlipémies idiopathiques en deux grandes catégories :

- a) La forme dite « fat-induced » caractérisée par l'impossibilité de clarifier (au sens large) l'apport en graisses alimentaires.
- L'abaissement des T.Gl. pouvant être obtenu dans cette forme :
- par un régime pauvre en graisses ;
  - parfois par un régime pauvre en graisses à longue chaîne carbonée avec, par contre, des graisses à chaîne carbonée intermédiaire.

b) La forme dite « carbohydrate-induced » induite par un régime riche en hydrates de carbone.

Dans ce cas, le niveau des T.Gl. est abaissé par un régime pauvre en sucres, même s'il est riche en graisses.

C'est la forme de loin la plus fréquente.

Parmi les « fat-induced », dans 11 cas sur 12, il existait un déficit en l.p.l. Par contre, dans l'autre forme, l'activité de l.p.l. était normale.

D'autre part, différents auteurs avaient montré que la lipogénèse à partir des glucides entraînait une forte élévation des T.Gl. chez certains sujets ; ANTONIS et BERSOHN ont montré que les gens « normaux » eux-mêmes développaient une hypertriglycérémie à la suite d'un repas riche en glucides. A côté de cela, dans certaines populations où l'alimentation est nettement glucidique, on ne rencontre pas d'hyperlipémies en nombre anormal.

Où est donc l'anomalie lipidique, se demande alors KNITTEL ?

A partir de 23 sujets (10 « carbohydrated », 3 « fat-induced », 3 diabètes de l'adulte, 7 sujets normaux), les auteurs démontrent alors qu'il existe dans les cas d'hyperlipémie « carbohydrate-induced », une sécrétion ou une utilisation déficiente de l'insuline. En tous cas :

- chez les sujets normaux, l'ingestion de sucre est le stimulus majeur de sécrétion insuliniennne ;
- les diabétiques voient baisser leur T.Gl. dès qu'ils sont traités par l'insuline en dehors de toute cétose ;
- le diabète se développe parfois comme « séquelle » de l'hyperlipémie.

(On notera au passage que, dans la description des 13 malades hyperlipémiques, les auteurs signalent :

- dans les 3 cas induits par les graisses alimentaires :
  - l'absence d'athérome ;
  - des anomalies familiales (dont une famille hyperlipémique) ;
  - que l'un des cas est le malade de HOLT ;
- dans les 10 cas induits par les glucides :
  - 7 fois de l'athérome coronarien ou périphérique ;
  - 2 fois des xanthomes tendineux (!) ;
  - 2 fois des xanthomes dont ils ne précisent pas le type (tubéreux ou éruptif) ;
  - 2 familles diabétiques.)

Tous ces sujets furent étudiés par une épreuve au tolbutamide intra-veineux avec dosages du glucose et de l'activité insulin-like (1 gramme de tolbutamide dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau, injectés en 2 minutes ; prélèvement à 0, 20, 30, 60 et 90 minutes).

Après avoir rappelé l'aspect de l'épreuve chez les sujets normaux, il montre que :

- a) Dans les hyperlipémies induites par les graisses :
  - l'épreuve est normale tant en ce qui concerne les glucides que l'activité insulin-like, dans les 3 cas observés.
- b) Dans les hyperlipémies induites par les sucres :
  - l'épreuve avec mesure de la glycémie est, dans 9 cas sur 10, du type de celle observée chez les diabétiques ;
  - et elle entraîne une très importante activité, bien supérieure à la normale, insulin-like.

Cette réponse anormale au test par le tolbutamide pourrait tra-  
duire soit une utilisation périphérique déficiente de l'insuline libérée  
ou bien la libération d'insuline inactive ou « liée ». Quel est, d'autre  
part, le trouble principal entraîné au niveau des T.Gl. :

- Synthèse accrue ?
- Utilisation diminuée ?
- « Trapping » plasmatique ?
- Un mélange de deux théories ou même des trois ?

FARQUHAR [45 bis] a lui aussi étudié des sujets ayant une hyper-  
lipémie induite par les glucides et en particulier les T.Gl. dans la  
fraction d'ultra-centrifugation  $D < 1,006$ . Il a fait ces ultra-centri-  
fugations à deux reprises après que, grâce à des régimes appropriés  
riches ou pauvres en glucides, il ait stabilisé les T.Gl. plasmatiques  
à deux niveaux différents. La synthèse hépatique des T.Gl. serait  
accrue quand le régime est riche en glucides. L'utilisation étant dimi-  
nuée, on aboutit à un déséquilibre dont le résultat immédiat est l'aug-  
mentation des T.Gl. dans le sang. Cette augmentation doit se pro-  
duire dans les premiers jours de l'institution du régime riche en  
glucides. Puis, petit à petit, le niveau d'utilisation périphérique aug-  
mente. On aboutit alors à la deuxième phase d'équilibre entre la pro-  
duction et la consommation, *mais cet équilibre est réalisé à un niveau  
supérieur à la normale*. Plus tard, il est possible que l'utilisation con-  
tinuant d'augmenter, tout revienne à la normale. Mais certains sujets  
peuvent-ils atteindre ce stade ultime ?

D'autre part, on sait que l'insuline gouverne à la fois l'entrée du  
glucose dans le tissu adipeux et la réestérification des acides gras  
avec le glycérophosphate dans ce même tissu adipeux.

A ce stade de son développement, KNITTEL pense qu'il existe  
donc un déficit dans l'action périphérique de l'insuline : une baisse  
de l'estérification du glycérol dans le tissu adipeux conduisant à une  
stagnation dans le plasma des T.Gl. fabriqués par le foie et trans-  
portés par les  $\beta$ -lipoprotéines légères.

Le rôle du foie est également mieux précisé par l'expérience suivante :

Un des malades, avec hyperlipémie induite par les glucides, a d'abord été mis à l'insuline pendant deux semaines, avec d'ailleurs obtention d'une hypoglycémie. L'effet sur le chiffre des T.Gl. a été nul. Par contre, quand KNITTEL a remplacé l'insuline par le tolbutamide, un effet net a été obtenu sur les T.Gl. L'auteur interprète ceci de la manière suivante :

- le tolbutamide fait sécréter de l'insuline endogène qui atteint directement le foie par le système porte (en fait, on sait aussi que le tolbutamide agit dans le sang en libérant l'insuline liée des protéines);
- l'insuline ordinaire, exogène, va préférentiellement, étant donné sa voie d'apport, aux tissus périphériques.

Tous ces travaux sont extrêmement intéressants.

2) Rappelons encore les travaux de KUO [71] qui a étudié la composition en acides gras du tissu adipeux :

- dans l'hyperlipémie essentielle (fat-induced), il trouve une forte proportion d'acide linoléique que l'organisme ne peut synthétiser et qui est donc venue par l'alimentation ;
- dans l'autre forme d'hyperlipémie, il trouve surtout une augmentation des acides palmitique et oléique que l'organisme synthétise à partir des glucides (et de l'alcool).

3) Enfin GEORGES et coll. [in 12 cité] ont montré que la clarification des chylomicrons semblait double :

- 95 % sont hydrolysés rapidement sous la dépendance de la lipoprotéine-lipase ;
- 5 % au contraire sont épurés très lentement. Il pense que ce sont peut-être ces chylomicrons qui seraient en cause dans l'athérome.

4) Et ceci rejoint les travaux de BIERMAN et coll. [21 bis] qui ont étudié des sujets normaux ayant ingéré 250 g de beurre et des cancéreux ayant ingéré de l'acide palmitique marqué au C14 (dans ce dernier groupe, ils firent des prélèvements de lymphe dans le canal thoracique).

Des électrophorèses ont alors montré deux types de particules :

- certaines dites primaires migrant en position  $\alpha_2$  ;
- d'autres dites secondaires migrant en position  $\beta$ .

Les particules prélevées dans le canal thoracique migrent quant à elles dans une zone particulière entre l'albumine et les  $\alpha_2$ .

Le taux des particules primaires passe par un maximum vers la sixième heure. Ces particules sont riches en acides gras alimentaires. Elles seraient d'origine intestinale, entrant dans le plasma par la lymphe.

Les particules secondaires apparaissent progressivement dans le tout dernier stade de la digestion. Elles seraient d'origine hépatique. Resynthèse ?

B) En ce qui nous concerne, les troubles du métabolisme glucidique ont été notés à de nombreuses reprises. Nous nous sommes efforcés de faire le plus souvent possible des hyperglycémies provoquées, mais un certain nombre de malades (un peu plus du tiers), essentiellement d'ailleurs classés dans les hyperlipémies mineures, n'ont pu bénéficier de ce contrôle. D'autre part, à 8 reprises ont été pratiquées des épreuves au tolbutamide par voie I.V.

Les résultats sont les suivants.

a) EXISTENCE D'UN DIABÈTE :

Il existait un diabète certain dans 9 observations, soit :

- a) Une hyperlipémie mineure (Obs. n° 5).
- b) Deux hyperlipémies modérées (Obs. n°s 16 et 26).
- c) Six hyperlipémies majeures (Obs. n°s 32, 41, 44, 47, 49, 50).

Le détail de ces observations fait apparaître les caractères suivants :

- *Obs. n° 5 :*
  - Diabète modéré, sans cétose, assez mal équilibré malgré régime et diabinèse.
- *Obs. n° 16 :*
  - Diabète assez sévère, sensible au régime hypoglucidique et aux sulfamides.
  - Le chiffre des lipides est indépendant de celui de la glycosurie.
  - Pancréatite (biologique) très probable.
  - Epreuve au Tolbutamide : anormale.
  - Rémission pratiquement complète alors que la glycémie est à 2 g, par régime sans graisses.
- *Obs. n° 26 :*
  - Observation très particulière car il s'agit d'une hémochromatose avec diabète cétosique (coma) nécessitant l'insulination massive.

- La lipémie a été ramenée à la normale par la seule équilibration du diabète, avec un régime apportant 80 g de graisses.
- Dans la famille diabète sans troubles du fer d'un côté, troubles du fer sans diabète de l'autre !
- *Obs. n° 32 :*
  - Observation également très spéciale puisqu'il s'agit du « diabète » lipoatrophique. En tous cas, les troubles du métabolisme glucidique sont ici secondaires.
  - Insulinémie élevée.
- *Obs. n° 41 :*
  - Diabète sans cétose ayant entraîné la découverte de l'hyperlipémie.
  - Absence de parallélisme entre les anomalies lipidiques et les anomalies glucidiques.  
En particulier sous régime avec graisses, réduit en glucides, *plus diabète* on obtient une parfaite équilibration du diabète sans modifier le taux des lipides.
- *Obs. n° 44 :*
  - Diabète semblant avoir nettement précédé l'hyperlipémie.
  - Pancréatite très probable.
  - Obésité majeure.
  - Le diabète peu intense, assez bien équilibré par régime et glucidorol ne semble pas avoir de relation avec l'hyperlipémie mais c'est difficile à dire fermement dans ce cas.
  - Mère diabétique.
- *Obs. n° 47 :*
  - Diabète très important.
  - Ce diabète a probablement une très grosse part dans l'hyperlipémie.
- *Obs. n° 49 :*
  - L'hyperlipémie a précédé de plusieurs années les troubles du métabolisme glucidique que l'on voit apparaître petit à petit chez cet obèse.
  - Le régime sans graisses avait semble-t-il réduit une fois l'hyperlipémie, mais actuellement sous régime gras il n'y a pas de rechute.
  - Epreuve au Tolbutamide de type diabétique net.
- *Obs. n° 50 :*
  - On n'a jamais pu savoir étant donné l'indiscipline du malade les actions respectives de l'insuline et du régime sans graisses.
  - Lourde hérédité diabétique.

On voit la variabilité des situations :

- parfois l'hyperlipémie est probablement de mobilisation, sensible au traitement insulinique (Obs. n°s 26, 47);

- ailleurs, l'équilibration du diabète ne modifie pas l'hyperlipémie (Obs. n<sup>os</sup> 41, 44);
- parfois les lipides sont améliorés sans que le diabète le soit (Obs. n<sup>os</sup> 16, 49).

b) HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE DE TYPE DIABÉTIQUE :

Il existait une épreuve d'hyperglycémie provoquée *per os*, anormalement élevée dans 8 cas, soit :

- a) Une hyperlipémie mineure (Obs. n<sup>o</sup> 13).
- b) Deux hyperlipémies modérées (Obs. n<sup>os</sup> 15, 20).
- c) Cinq hyperlipémies majeures (Obs. n<sup>os</sup> 40, 48, 53, 54, 56).

Le détail de ces observations étant le suivant :

- *Obs. n<sup>o</sup> 13 :*
  - H.G.P. de type paradiabétique, sans hypoglycémie secondaire.
  - Obésité.
- *Obs. n<sup>o</sup> 15 :*
  - H.G.P. pathologique à trois reprises (une fois petite hypoglycémie secondaire).
  - Pancréatite.
  - Rémission quasi complète des troubles lipidiques probablement spontanément.
- *Obs. n<sup>o</sup> 20 :*
  - Flèche glycémique à 1,85.
  - Obésité.
- *Obs. n<sup>o</sup> 40 :*
  - Flèche très pathologique à 2,28.
  - Obésité.
  - Le régime sans graisses ne paraît pas avoir agi, au contraire.
- *Obs. n<sup>o</sup> 48 :*
  - Flèche à 1,86.
  - Obésité majeure.
  - Goutte.
  - Epreuve du jeun : pas d'augmentation des N.E.F.A.
  - Aucune amélioration quel que soit le régime.
- *Obs. n<sup>o</sup> 53 :*
  - En 1952, pancréatite et hyperlipémie : H.G.P. normale.
  - En 1963, nouvelle pancréatite avec hyperlipémie. Cette fois glycémie à jeun à 1,23 et H.G.P. anormale, avec hypoglycémie secondaire.

- Le régime sans graisses ne réduit pas l'hyperlipémie.
- Mère hyperlipémique.

- *Obs. n° 54 :*

- Les troubles du métabolisme glucidique et lipidique apparus au décours d'un ictère (probablement viral, mais ce n'est pas sûr) ont régressé spontanément, sans régime.
- Test au Tolbutamide : normal alors que l'H.G.P. ne l'était pas du tout à ce moment.

- *Obs. n° 56 :*

- Pas d'H.G.P. dans ce cas, mais à plusieurs reprises, glycémies à jeun anormales.
- Pancréatites à rechutes.
- Rémission sous régime, mais à la fois hypolipidique et hypocalorique.

On remarquera que, dans ces 8 cas, l'obésité a été notée 5 fois.

Il est dommage que nous n'ayons ici qu'un seul test au tolbutamide à proposer.

### c) HYPOGLYCÉMIE :

A plusieurs reprises, nous avons trouvé des malades avec hypoglycémie ou surtout avec *courbe d'H.G.P. très plate*.

En particulier dans les observations suivantes :

- *Obs. n° 4 :*

- Malaises typiquement hypoglycémiques.
- Glycémie à 0,84.
- Hyperglycémie ne dépassant pas 1,10, avec forte hypoglycémie secondaire, retour à 0,85 dans des délais corrects.

- *Obs. n° 21 :*

- Hyperglycémie provoquée, correcte mais avec chute à 0,56 en trois heures après un départ à 0,68.
- Epreuve d'hypoglycémie provoquée par 3 U.I.O. entraînant une chute à 0,25.
- Epreuves au galactose normales.
- Insuffisance hypophysaire.

- *Obs. n° 27 :*

- H.G.P. très plate.
- Pancréatite.

- *Obs. n° 28 :*

- H.G.P. rigoureusement linéaire (?)

- *Obs. n° 33 :*
  - H.G.P. normale, avec hypoglycémie secondaire nette.
  - Épreuve au glucagon avec réponse hypoglycémique à 0,25 à la huitième heure.
  - A plusieurs reprises glycémies basses.
- *Obs. n° 38 :*
  - H.G.P. plate, avec départ à 0,95 et maximum à 1,15.

**d) TESTS AU TOLBUTAMIDE :**

Des tests au tolbutamide par voie I.V. ont été faits dans 8 cas.

a) Dans 2 cas de diabète déjà étudiés ci-dessus :

- *Obs. n° 16 :*
  - Chiffre de départ : 2.
  - Chiffre le plus bas : 1,25 obtenu en 110 minutes.
- *Obs. n° 49 :*
  - Chiffre de départ : 1,45.
  - Chiffre le plus bas : 0,95 en 105 minutes.

b) Dans 1 cas avec H.G.P. anormale déjà étudié ci-dessus.

- *Obs. n° 54 :*
  - Chiffre de départ : 0,93.
  - Chiffre le plus bas : 0,58 en 50 minutes.
  - Remontée à 0,80 à la 120<sup>e</sup> minute.

c) Dans 5 cas sans anomalie glucidique évidente :

- *Obs. n° 30 :*
  - Chiffre de départ : 0,95.
  - Chiffre le plus bas : 0,62 en 20 minutes. Remontée normale.
  - L'hyperlipémie réduite (?) par régime sans graisses, n'est pas reparue à la reprise de l'alimentation lipidique qui a entraîné une prise de poids.
- *Obs. n° 31 :*
  - Chiffre de départ : 0,90.
  - Chiffre le plus bas : 0,34 en 40 minutes, remontée normale.
  - Épreuve au glucagon normale pour les glucides et entraînant une baisse très nette des lipides.
  - Hyperlipémie résistante au régime sans graisses.
- *Obs. n° 34 :*
  - Chiffre de départ : 0,85.
  - Chiffre le plus bas : 0,50 en 30 minutes. Remontée normale.

- *Obs. n° 35 :*
  - Chiffre de départ : 0,76.
  - Chiffre le plus bas : 0,30 en 50 minutes. Remontée normale.
  - Hyperlipémie résistante au régime sans graisses.
- *Obs. n° 55 :*
  - Chiffre de départ : 1.
  - Chiffre le plus bas : 0,42 en 20 minutes. Remontée un peu incomplète (0,77).
  - Réduction de l'hyperlipémie par le régime sans graisses malgré une prise de poids.

Dans aucun des cas d'hyperlipémies sans anomalies glucidiques, nous n'avons fait de *traitement d'épreuve par le tolbutamide*, de dosage *d'insulinémie*. (La seule observation ayant bénéficié d'un tel dosage est le cas de diabète lipoatrophique.) D'autre part, les épreuves au tolbutamide n'ont comporté que des dosages glucidiques.

Enfin le régime hypoglucidique strict, sans modifications caloriques, n'a jamais été essayé chez nos malades en dehors des cas de diabète évident.

## V) MALADIES DU FOIE

Nous ne reviendrons pas, bien entendu, sur le détail des lésions histologiques rencontrées dans les cas avec hépatomégalie (voir chapitre « Signes cliniques »).

La plupart de nos hyperlipémies majeures ont bénéficié de contrôle de leur fonction hépatique (réactions de floculation, taux de prothrombine, chiffre de la bilirubine, transaminases sériques, B.S.P.). Dans un certain nombre de cas, le bilan fut complété par une laparoscopie et (ou) une ponction-biopsie. Les résultats en ont été donnés plus haut.

Nous voudrions simplement revenir sur les maladies hépatiques caractérisées telles que :

- ictère clinique ;
- cirrhose ;
- hémochromatose ;
- histiocytose « X ».

a) ICTÈRE :

Un ictère a existé à un moment quelconque de l'évolution de l'hyperlipémie dans 5 cas se répartissant ainsi :

- 2 hyperlipémies modérées : Obs. n<sup>os</sup> 21 et 24 ;
- 3 hyperlipémies majeures : Obs. n<sup>os</sup> 37, 53 et 54.

Le détail étant le suivant.

- *Obs. n° 21 :*

En réalité, subictère avec bilirubine élevée qui n'a duré que quelques jours chez un éthylique au foie stéatosique. Origine indéterminée.

- *Obs. n° 24 :*

Ictère viral certain ayant amené la découverte de l'hyperlipémie. Régres-sion de l'hyperlipémie parallèlement à l'atteinte hépatique, mais le malade ayant été mis à un régime pauvre en graisses et ayant été perdu de vue depuis, on ne peut conclure sur les relations hépatite - hyperlipémie.

- *Obs. n° 37 :*

Ictère apparu au cours de l'évolution d'une réticulose (voir ci-dessous).

- *Obs. n° 53 :*

Petite poussée ictérique au cours d'une pancréatite.

- *Obs. n° 54 :*

Ictère « nu » dont l'étiologie (cholostatique ou non) n'est pas établie. Noter que les anomalies lipidiques ont régressé d'elles-même, sans régime spécial, parallèlement aux signes biologiques.

En définitive, dans 2 observations (Obs. n<sup>os</sup> 24 et 54), il est possible que la maladie hépatique (virose certaine dans l'observation n° 24) soit responsable de l'hyperlipémie. Mais il est possible, au cours d'une hépatite virale, d'avoir une pancréatite associée. D'autre part, l'étude de la littérature montre que si parfois l'hépatite peut s'accompagner d'hyperlipémie transitoire, ailleurs elle peut améliorer une hyperlipémie [32].

b) CIRRHOSE :

Remarquons tout de suite, bien entendu, qu'aucun cas de cirrhose biliaire xanthomateuse (dont les anomalies lipidiques portent essentiellement sur les acides biliaires, le cholestérol et les phospholipides) n'a été noté dans notre série.

A plusieurs reprises, chez nos éthyliques, une sclérose débutante, plus ou moins nette, a été retrouvée à la ponction biopsie.

Ce n'est que dans deux cas que l'on peut véritablement parler de cirrhose du foie.

- *Obs. n° 37 :*  
Fibrose dense développée sur un foie de réticulose « X ».
- *Obs. n° 46 :*  
Cirrhose éthylique certaine avec stéatose majeure. L'hyperlipémie a suivi une évolution curieuse par rapport aux poussées de la cirrhose.

#### c) HÉMOCHROMATOSE :

Dans un autre cas, l'hyperlipémie existait, associée à une hémochromatose familiale, avec diabète sévère et défaillance cardiaque. L'hyperlipémie en fait, apparue secondairement, semble bien être due uniquement aux troubles majeurs du métabolisme glucidique. En tous cas, un traitement correct par l'insuline, sans baisser l'apport lipidique, a amené une rémission quasi complète. (Mais on notera qu'il existe dans la famille des anomalies lipidiques.) D'autre part, chez ce malade, le fonctionnement des glandes endocrines (thyroïde en particulier) était normal.

La littérature est plutôt muette en ce qui concerne les relations entre l'hémochromatose et l'hyperlipémie. Une observation a été rapportée [75 bis] en 1948, mais les rapports du dernier Congrès français de Médecine (Lyon, 1963, Masson éd., Paris) ne soulèvent pas ce problème.

ALTHAUSEN et coll. [12 ter] notent la fréquence de la diarrhée grasseuse dans l'hémochromatose qu'ils rapportent à une pancréatite chronique. WARTER et WEILL [106], quant à eux, trouvent que le transit des lipides est normal dans l'hémochromatose.

Pratiquement d'ailleurs, mis à part une possible atteinte endocrinienne, l'hyperlipémie peut être due soit au diabète lui-même, soit à une lésion pancréatique. Le pancréas est en effet souvent le siège d'une surcharge ferrique avec fibrose.

THANHAUSER [103, p. 233] ne cite pas le cas de LENZNER [75 bis] et discute trois observations dont une seule est vraiment intéressante mais ne comporte aucune indication sur les T.Gl. ou même la simple lactescence du sérum.

#### d) RÉTICULOSE « X » :

L'observation n° 37 est évidemment très particulière. Les médecins qui nous ont permis de l'utiliser pour ce travail d'ensemble, se réservent bien entendu, l'étude détaillée de ce cas.

Qu'on l'appelle maladie de Letterer-Siwe ou maladie de Hand-Schuller-Christian, il existe dans cette observation deux points particuliers très importants.

Tout d'abord, le développement rapide d'une sclérose hépatique, ensuite et surtout la présence dès les premiers stades de la maladie, (avant l'atteinte hépatique majeure) d'une hyperlipémie tout à fait inhabituelle dans cette maladie, classée rappelons-le [103] dans les xanthomatoses normocholestérolémiques. Dans les quarante cas étudiés par OBERMAN [87 *bis*] aucun ne comporte d'ailleurs d'hyperlipémie. Pourtant, THANHAUSER [103, p. 422] rapporte trois cas curieux de maladie de Schuller-Christian avec gros foie, ictère et cholestérol élevé. Dans deux de ces cas, il existait probablement une cirrhose biliaire. Le troisième est le plus intéressant. Revenant sur la classification qu'il avait faite de ces trois malades dans la première édition de son livre, THANHAUSER se refuse alors à les classer nettement, préférant attendre que de nouveaux cas soient publiés. Celui-ci l'intéressera sûrement ! D'autant qu'il s'agit ici d'une hypertriglycéridémie. La publication toute récente de HAGBERG [61 *bis*] est probablement très proche de la notre.

Il est encore possible malgré tout, qu'il s'agisse d'une coïncidence, deux maladies différentes étant en même temps génétiquement transmises (sur le mode récessif comme le pense HAGBERG). On remarquera en passant dans ce cas de HAGBERG le grand intérêt qu'éveille la présence à l'autopsie de l'enfant (âgé de quelques semaines !) d'un athérome coronarien intense.

En ce qui concerne le petit Chr..., il nous est difficile de dire à quel mécanisme pourrait être due l'hyperlipémie s'il ne s'agit pas d'une anomalie transmise. Son épreuve à l'héparine est bonne.

La recherche d'une lésion pancréatique a été extrêmement poussée mais seule, le stéatorrhée peut être un argument (insuffisant) en faveur de ce diagnostic. Un traitement par le glucagon s'est soldé par un échec. Les différents régimes n'ont pas amélioré de manière spectaculaire les anomalies lipidiques. (On remarquera la constance du rapport  $L.T./C.T. = 4$ .)

Ce malade a été traité par les corticoïdes. Il paraît bien qu'eux seuls, ont eu une certaine influence réductrice sur les chiffres de lipides.

Il a également bénéficié de deux ultra-centrifugations, la première avec des chiffres de lipides peu élevés, la seconde au contraire en pleine poussée lipémique. Elles illustrent parfaitement l'extrême mobilité des surcharges dans les différentes lipoprotéines.

## VI) GOUTTE

Chez six de nos malades, des crises de goutte ont été notées, ou bien il existait une élévation anormale de l'acide urique sanguin (cette recherche d'ailleurs n'étant pas faite à titre systématique et il est bien difficile d'apprécier la fréquence de ce trouble).

Il s'agissait de trois hyperlipémies majeures et de trois hyperlipémies modérées, dont le détail est le suivant :

- *Obs. n° 15 :*
  - Hyperuricémie discrète (pas de goutte clinique).
  - Pancréatite.
  - H.G.P. anormale, de type diabétique.
- *Obs. n° 17 :*
  - Goutte clinique.
  - Lithiase rénale urique.
  - Uricémie 71 mg.
  - Obésité.
- *Obs. n° 28 :*
  - Pas de goutte clinique.
  - Uricémie à 81 mg.
  - Obésité.
- *Obs. n° 40 :*
  - Acide urique : 71 mg.
  - Pas de goutte clinique.
  - H.G.P. nettement pathologique.
  - Obésité.
- *Obs. n° 43 :*
  - Goutte clinique.
  - Polydysendocrinie.
  - Obésité.
- *Obs. n° 48 :*
  - Goutte clinique.
  - Uricémie à 125 mg.
  - Obésité.

On remarquera dans cette série de malades, la fréquence avec laquelle on trouve une obésité et des troubles de la glycorégulation.

De nombreux auteurs ont signalé la fréquence de l'hyperuricémie au cours des hyperlipémies. Si l'on prend le problème par l'autre bout, les avis divergent quant à la fréquence de troubles lipidiques chez les goutteux. Depuis CHAUFFARD, on considérerait l'hypercholestérolémie comme très fréquente chez les goutteux. Mais d'après les travaux de WOLFSON, de DE SÈZE et de GROULADE et JACQUELINE [59], l'hypercholestérolémie ne serait pas plus fréquente que chez les normaux. Par contre, les fractions lipoprotéiques lentes subiraient des variations importantes.

On signalera d'autre part l'hypothèse de FULTON qui pense que dans la goutte les fréquents troubles du métabolisme glucidique pourraient s'expliquer par l'oxydation de l'acide urique en alloxanotoxique bien connu pour les ilots  $\beta$ .

Quoi qu'il en soit, dans notre série, il semble que la fréquence de l'association goutte-hyperlipémie dépasse celle d'une simple coïncidence entre deux affections métaboliques où l'hérédité joue un grand rôle.

## VII) TUBERCULOSE

Deux malades (Obs n<sup>os</sup> 30 et 34) ont présenté une tuberculose récente, certaine dans le deuxième cas, discutable dans le premier, mais ayant tous deux été traités par I.N.H.

- *Obs. n<sup>o</sup> 30 :*

Tuberculose pleurale et pulmonaire bacillifère traitée pendant sept mois en sana, puis pendant trois mois en ambulatoire (au sana, a reçu en tout 90 g d'I.N.H.; depuis sa sortie recevait 300 mg par jour).

Se sentant bien et voulant reprendre son travail, il se fait faire RP et VS et à cette occasion, on découvre une lactescence (jamais notée dans les nombreuses VS précédentes).

Cette hyperlipémie a régressé très vite et on est d'abord tenté de penser que c'est grâce au régime sans graisses. En fait, ce ne semble pas être la bonne explication puisque la reprise d'un régime normal (avec maintenant un grand recul) n'a pas entraîné de rechute de l'hyperlipémie. Dès lors, deux hypothèses peuvent être soulevées :

a) L'arrêt de l'I.N.H.-thérapie a entraîné la régression d'une hyperlipémie dont elle était la cause. On sait que l'I.N.H. entraîne souvent une obésité par un mécanisme d'ailleurs assez mal précisé. L'hypothèse d'une carence vitaminique B6, PP peut être soulevée. Mais notre malade quand nous l'avons vu, n'avait rien d'un obèse (mais la capacité de fixer les graisses n'est pas la même chez tous les sujets et peut être limitée); il recevait d'autre part depuis le début de la maladie de la vitamine B6 à titre systématique. D'autre part, argument majeur, la reprise du traitement n'a pas entraîné de rechute lipémique.

Enfin, si l'I.N.H. (à lui seul, car plusieurs facteurs peuvent se grouper, et on remarquera chez ce malade l'insuffisance légère de la réponse dans l'épreuve à l'héparine) causait des hyperlipémies, étant donné le nombre de malades traités par ce produit cela se saurait.

b) L'hypothèse en fait la plus probable (si l'on se rapporte aux conclusions du chapitre sur l'éthylisme et l'hyperlipémie) c'est que c'est l'arrêt de l'imprégnation éthylique qui a permis la régression de l'hyperlipémie. Cette intoxication avait commencé au sanatorium pour s'exagérer encore à la sortie. Le sevrage a été complet, ce qui explique peut-être l'absence de resurgence de l'hyperlipémie.

• *Obs. n° 54 :*

Le diagnostic est ici plus douteux en l'absence de preuve bactériologique chez cet ancien mineur de fond. Mais il a été traité par l'I.N.H. et le 1314 Th, association très carentielle en vitamines.

D'autre part, chez lui, le problème se complique du fait de la survenue d'un ictère dont, à postériori, nous sommes incapables de dire s'il était dû à une hépatite virale ou à un obstacle quelconque sur la voie biliaire extrinsèque, et surtout du fait de l'existence d'un état diabétique léger qui a totalement régressé parallèlement aux anomalies hépatiques et lipidiques. Nous ne savons malheureusement pas si cet ictère a été traité par les corticoïdes.

En définitive, nous préférons pour l'instant ne pas incriminer la tuberculose — ou plutôt le traitement par l'I.N.H. — dans la genèse d'une hyperlipémie.

### VIII) GROSSESSE

Dans un cas (Obs n° 29) une hyperlipémie majeure a été découverte au cours d'une grossesse au septième mois, alors que jusque-là, on n'avait jamais rien remarqué (en particulier aux prises de sang du troisième mois).

On remarquera dans cette observation la présence d'une bouffée de xanthomes éruptifs.

Il est relativement fréquent de noter une hyperlipémie modérée au cours d'une grossesse. Sa caractéristique principale est de disparaître à la fin de la grossesse.

Chez notre malade l'hyperlipémie a été considérablement améliorée par le régime sans graisses mais, six mois après l'accouchement, sous régime libre, il existe toujours de grosses anomalies. Il s'agit donc dans ce cas, d'une coïncidence. Le manque de bonne volonté de la malade n'a pas permis d'étude complète.

### IX) TROUBLES ENDOCRINIENS

Dans deux observations, il existait des maladies des glandes endocrines, très différentes d'ailleurs, puisque l'Obs. n° 21 était celle d'un infantilo-nanisme et l'Obs. n° 43 celle d'un cas très rare d'insuffisances thyroïdienne et cortico-surrénale primitives. Ce dernier cas a déjà fait l'objet d'un travail de DECOURT et coll. [39].

• *Obs. n° 21 :*

De la lecture de l'observation de ce malade, on conclut qu'il existe :

- un nanisme, avec absence de soudure des cartilages de croissance. (La phosphorémie à 61 mg paraît difficile à interpréter) ;
- un infantilisme cliniquement évident, d'origine haute avec F.S.H. inférieure à 3 U.S. ;
- une insuffisance cortico-surrénale elle aussi secondaire puisque sensible à l'ACTH. Elle est probablement à l'origine des anomalies de la courbe d'HGP et de l'extrême sensibilité à l'insuline ;
- une insuffisance thyroïdienne très discrète, authentifiée biologiquement par la fixation un peu abaissée de l'Iode 131, l'iodémie protidique

basse. En tous cas, elle est trop peu prononcée pour être responsable de l'hyperlipémie. Les petits troubles retrouvés à l'examen neurologique ont fait rechercher une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, une encéphalopathie, une pachyméningite de la base. Toutes les recherches ont été négatives.

Il est difficile de rapporter l'hyperlipémie — d'ailleurs mal étudiée longitudinalement — aux troubles endocriniens observés. L'absence d'hypothyroïdie franche est un argument important. Plus important nous paraît le fait que depuis quelques mois, ce malade absorbait de très fortes quantités de bière.

Enfin, nous avons cherché dans l'étude familiale, une preuve que l'hyperlipémie est indépendante des troubles endocriniens. On n'a pu faire de dosages des lipides. On remarquera quand même l'hypercholestérolémie de la mère, les chiffres limites du père et d'une des deux sœurs. Hélas, aucune étude plus précise n'a pu être faite.

• *Obs. n° 43 :*

Nous ne reviendrons que sur les points qui nous intéressent de cette observation très complexe déjà publiée en détails.

— Il a été formellement démontré que l'hyperlipémie n'était pas due à l'insuffisance thyroïdienne. D'ailleurs, l'importance du chiffre des L.T. laissait prévoir cette conclusion. Les hypertriglycéridémies des myxœdèmes n'atteignent jamais ces chiffres.

— Le régime sans graisses a réduit considérablement l'hyperlipémie mais incomplètement.

— Il est possible (mais ce n'est qu'une hypothèse) qu'il existe une hypersécrétion au niveau de l'hypophyse d'un principe actif sur le métabolisme des graisses (Lipid Mobilizing Factor de SEIFTER et BAEDER, obtenu à l'état pur par RUDMAN. On se rappellera la découverte toute récente, sur laquelle nous ne possédons pas de détails, d'une « lipotropine » par *Li...*).

On aura noté que le fils du malade n'a aucune anomalie lipidique.

## X) ANOMALIES CUTANÉES AUTRES QUE LES DÉPOTS LIPIDIQUES

Un certain nombre de lésions cutanées ont été notées parmi nos malades.

- *Obs. n° 13 :*
    - *pseudo-acanthosis nigricans* (papillome des plis) non influencé par la légère régression de l'hyperlipémie.
  - *Obs. n° 21 :*
    - *angiomes stellaires* en petit nombre sur le tronc. Rien dans les territoires des nerfs crâniens.
  - *Obs. n° 31 :*
    - *parapsoriasis* qui a persisté tant que durait l'hyperlipémie mais a disparu quand la malade ayant été mise à l'Atromid, les lipides ont considérablement baissé.
  - *Obs. n° 32 :*
    - *acanthosis nigricans* noté déjà à plusieurs reprises dans la littérature à propos du diabète lipo-atrophique de Lawrence.
  - *Obs. n° 43 :*
    - *vitiligo* dont le caractère génétiquement transmis a été retrouvé.
-

## GENETIQUE

---

Depuis l'observation princeps de HOLT en 1936, les cas d'hyperlipémie avec anomalies lipidiques dans la famille du malade atteint, se sont multipliés. HOLT avait créé le terme de lipémie familiale idiopathique. A la faveur de quelques observations privilégiées, on a pu commencer à se faire une idée de la transmission génétique de certains cas d'hyperlipémie.

Actuellement, on considère que l'hyperlipémie majeure, sensible au régime sans graisse (« fat-induced form » d'AHRENS), comportant un déficit en l.p.l. est génétiquement transmise dans un grand nombre de cas.

Mais si certains estiment qu'il s'agit d'une anomalie se transmettant sur le mode dominant, d'autres pensent qu'il s'agit d'une transmission récessive [1, 4, 20, 21, 22, 24, 46, 49, 61 *bis*, 63, 64, 70 *bis*, 89, 92].

En réalité, le petit nombre de familles correctement étudiées rend très difficile l'étude de la transmission du trait. Il est tout d'abord nécessaire de définir ce trait. Nous pensons, dans l'état actuel de nos connaissances qu'il est absolument nécessaire de disposer chez tous les membres d'une famille :

- d'un dosage des différents constituants lipidiques du plasma, essentiellement C.T. et T.Gl ;
- de l'étude parfaite de l'activité de la l.p.l. après héparine, avec études *in vivo* et *in vitro*, en poussée lipémique et en rémission complète ;
- d'étude portant sur l'action des différents régimes. Il est nécessaire d'avoir à sa disposition une épreuve d'hyperlipémie provoquée ;
- de l'étude du métabolisme glucidique.

Inutile de dire qu'une telle enquête est d'une grande difficulté d'obtention. Rares sont les familles très nombreuses et plus rares encore en sont les membres qui veulent bien se soumettre ne serait-ce qu'à une seule prise de sang pour C.T. et T.Gl. !

Etudiant le cas de HOLT, HIRSCHHORN [64] pense qu'il s'agit d'un trait dominant dans lequel l'homozygote présenterait l'hyperlipémie majeure avec tous ses signes classiques, et l'hétérozygote, les hypertriglycéridémies peu marquées pouvant quand même, dans certains cas, se compliquer de xanthomes. Cet hétérozygote aurait lui aussi des troubles de la clarification, serait d'une fréquence de 2 à 3 % sur l'ensemble de la population. Etant donné, malgré tout, la fréquence de l'hyperglycéridémie mineure avec athérosclérose qui représenterait la tare hétérozygote, on s'étonne de ne pas trouver plus d'hyperlipémiques majeurs homozygotes. A propos d'une observation privilégiée BIALKIN et coll. [21] (dont justement HIRSCHHORN) arrivent à la conclusion d'une transmission dominante incomplète à pénétrance faible. Les parents ayant tous deux une clarification à l'héparine anormale seraient hétérozygotes.

Par contre, BOGGS et coll. [24], à l'occasion de l'étude très complète d'une famille dans laquelle :

- les deux parents étaient cousins au premier degré ;
- trois enfants sur sept, étaient atteints d'hyperlipémie, deux avaient des troubles mineurs et deux étaient indemnes, pensent qu'il s'agit d'une transmission récessive.

On notera d'ailleurs à propos de cette observation que l'enfant qui a déclenché cette étude familiale avait des xanthomes *tubéreux* et est décédé de coronarite (vérifiée) à l'âge de onze ans.

D'autre part, on remarquera la fréquence dans les observations américaines de l'atteinte de sujets Porto-Ricains.

L'hypothèse de la transmission récessive est celle qui actuellement le plus d'adeptes [20, 63] mais à notre avis rien n'est encore certain.

\* \*

Parmi nos cas, le *Tableau VIIa-b* montre d'une manière très schématique la qualité (—, ±, +, ++, +++) selon le pourcentage de personnes contrôlées dans la famille) et les résultats de nos enquêtes. Pour plus de détails, il est nécessaire de se reporter aux observations elles-mêmes. Tout d'abord, dans aucune famille nous n'avons fait d'étude de clarification par héparine, ce qui, nous sommes les premiers à nous en rendre compte, diminue l'intérêt de nos constatations. Il est vrai que nous avons peu de cas de malades où il semblait exister un trouble au niveau de la l.p.l.

TABLEAU VII

| n° Observation                        | 1         | 2             | 3             | 4             | 5 | 6              | 7 | 8             | 9              | 10            | 11 | 12            | 13            | 14            | 15            |
|---------------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---|----------------|---|---------------|----------------|---------------|----|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Qualité de l'étude clinique           | ++        | ±             | ±             | +++           | + | ++             | + | +++           | +++            | id.           | -  | +             | ++            | +             | ++            |
| Dépôts cholestérol                    |           |               |               |               |   |                |   |               | III            | id.           |    |               |               |               |               |
| Diabète                               | III       |               |               |               |   |                |   | II            |                |               |    |               |               |               |               |
| Atherome coron.                       | II        |               |               | IIII          | I | I              |   | II            |                |               |    |               |               |               |               |
| Qualité de l'étude biologique         | ++        | -             | +             | +             | - | ±              | - | ++            | +++            | id.           | -  | +             | ++            | +             | ++            |
| <u>Atténués</u><br>Nb. de<br>contrôl. | Grands P. |               |               |               |   |                |   |               | $\frac{2}{2}?$ | id.           |    |               |               |               |               |
|                                       | Parents   |               |               | $\frac{0}{1}$ |   | $\frac{2}{2}?$ |   |               | $\frac{0}{1}$  | id.           |    |               | $\frac{1}{2}$ |               | $\frac{1}{1}$ |
|                                       | Ascend.   |               |               |               |   |                |   |               | $\frac{1}{1}?$ | id.           |    |               |               |               |               |
|                                       | Collat.   |               |               |               |   |                |   |               |                |               |    |               |               |               |               |
|                                       | Fratrie   | $\frac{1}{3}$ |               | $\frac{0}{1}$ |   |                |   | $\frac{1}{3}$ | $\frac{1}{2}$  | $\frac{1}{2}$ |    | $\frac{0}{1}$ |               |               |               |
|                                       | Enfants   | $\frac{0}{2}$ | $\frac{1}{2}$ |               |   |                |   | $\frac{0}{1}$ |                |               |    |               |               | $\frac{1}{1}$ | $\frac{0}{2}$ |

| n° Observation                        | 16        | 17            | 18 | 19            | 20 | 21            | 22            | 23            | 24 | 25            | 26            | 27            | 28            | 29 | 30 |
|---------------------------------------|-----------|---------------|----|---------------|----|---------------|---------------|---------------|----|---------------|---------------|---------------|---------------|----|----|
| Qualité de l'étude clinique           | ±         | +             | +  | +             | +  | +++           | ++            | ±             | ±  | -             | +++           | +             | +++           | -  | +  |
| Dépôts cholestérol                    |           |               |    |               |    |               |               |               |    |               |               |               |               |    |    |
| Diabète                               |           | I             |    |               |    |               |               |               | I  |               | II            |               |               |    |    |
| Atherome coron.                       |           | I             |    | I             | I  |               |               |               |    |               |               |               | I             |    |    |
| Qualité de l'étude biologique         | -         | +             | -  | ±             | -  | +++           | ±             | +             | -  | ±             | +++           | ++            | ++            | -  | -  |
| <u>Atténués</u><br>Nb. de<br>contrôl. | Grands P. |               |    |               |    |               |               |               |    |               | $\frac{0}{1}$ |               |               |    |    |
|                                       | Parents   |               |    |               |    | $\frac{2}{2}$ |               |               |    |               | $\frac{1}{1}$ |               | $\frac{0}{2}$ |    |    |
|                                       | Ascend.   |               |    |               |    |               |               |               |    |               | $\frac{0}{1}$ |               |               |    |    |
|                                       | Collat.   |               |    |               |    |               |               |               |    |               | $\frac{0}{1}$ |               |               |    |    |
|                                       | Fratrie   |               |    |               |    | $\frac{1}{2}$ |               | $\frac{1}{1}$ |    |               | $\frac{1}{1}$ | $\frac{2}{2}$ | $\frac{0}{1}$ |    |    |
|                                       | Enfants   | $\frac{1}{1}$ |    | $\frac{0}{1}$ |    |               | $\frac{0}{1}$ |               |    | $\frac{0}{1}$ | $\frac{0}{1}$ |               |               |    |    |

TABLEAU VII

| n° Observation              |           | 31             | 32            | 33            | 34 | 35            | 36 | 37            | 38             | 39             | 40 | 41            | 42            | 43            | 44 | 45 |
|-----------------------------|-----------|----------------|---------------|---------------|----|---------------|----|---------------|----------------|----------------|----|---------------|---------------|---------------|----|----|
| Qualité de l'étude clinique |           | +              | ++            | +             | +  | ++            | ++ | +             | +++            | +++            | +  | +             | +++           | +++           | ++ | +  |
| Dépôts cholestérol          |           |                |               |               |    |               |    |               |                |                |    |               |               |               |    |    |
| Diabète                     |           |                |               |               |    |               |    |               |                |                |    |               |               |               | 1  |    |
| Atherome coron.             |           |                |               |               |    |               |    |               |                |                |    |               |               |               |    |    |
| Qualité de l'étude biologie |           | +              | ++            | +             | -  | +             | -  | ±             | ++             | +++            | -  | -             | +             | +             | +  | -  |
| Atteints                    | Grands P. |                |               |               |    |               |    |               |                |                |    |               |               |               |    |    |
|                             | Parents   |                | $\frac{1}{2}$ | $\frac{0}{2}$ |    |               |    | $\frac{0}{1}$ | $\frac{0}{2}?$ | $\frac{0}{2}?$ |    |               |               |               |    |    |
|                             | Ascend.   |                |               |               |    |               |    |               |                |                |    |               |               |               |    |    |
|                             | Collat.   |                |               |               |    |               |    |               |                |                |    |               |               |               |    |    |
|                             | Fratrie   | $\frac{1}{1}?$ |               |               |    |               |    |               | $\frac{0}{1}?$ | $\frac{1}{4}?$ |    | $\frac{0}{2}$ |               | $\frac{0}{1}$ |    |    |
| NG. de                      |           |                |               |               |    |               |    |               |                |                |    |               |               |               |    |    |
| Contrôl.                    |           |                |               |               |    |               |    |               |                |                |    |               |               |               |    |    |
|                             | Enfants   | $\frac{0}{1}$  |               |               |    | $\frac{1}{1}$ |    |               |                | $\frac{0}{2}$  |    |               | $\frac{0}{1}$ |               |    |    |

[illegible]

Il existe malgré tout, un certain nombre d'observations privilégiées où une étude assez complète a pu être réalisée. On remarque ainsi :

- *Obs. n° 27 :*  
Où les deux frères contrôlés, sur trois, sont anormaux, l'un nettement, l'autre discrètement.
- *Obs. n° 15 :*  
Où la mère est à l'évidence hypertriglycéridémique, sans angor, et où les deux enfants sont normaux.
- *Obs. n° 32 :*  
Diabète lipo-atrophique dont le père a une hyperlipémie discrète.
- *Obs. n°s 9-10 :*  
L'un des frères a un infarctus du myocarde, une hyperlipémie mineure (sous régime) mais qui ne se réduit jamais complètement tandis que l'autre frère, d'un an plus jeune a un E.C.G. normal, une hyperlipémie mineure (sans régime particulier) qui se réduit pratiquement complètement par le régime. Il est possible que le trait soit transmis par la mère étant donné les deux cas de xanthelasma de ce côté. Une sœur normale.
- *Obs. n° 33 :*  
Enfant avec déficit en l.p.l. et parents normaux (dosages statiques).
- *Obs. n° 53 :*  
Avec pancréatite. La mère est porteuse d'un sérum lactescent.
- *Obs. n° 26 :*  
En fait très complexe car il existe des antécédents familiaux de diabète sans hémochromatose, d'hémochromatose; et le malade semble devoir être réduit par la seule insulinothérapie.  
La mère, *non diabétique*, a un fer sérique très élevé, est hyperlipémique mais le chiffre du C.T. l'emporte pour le moment sur celui des T.Gl (hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie en rémission ?).  
La sœur a un C.T. élevé.  
Un neveu, fils d'un diabétique normal quant aux lipides, a à l'âge de huit ans un C.T. élevé.

On remarquera surtout le petit nombre de cas d'artériosclérose, coronaire surtout, retrouvés dans les familles de nos hyperlipémiques.

Si l'hyperlipémie majeure représente la tare homozygote et l'hypertriglycéridémie modérée avec artériosclérose la tare hétérozygote, il devrait y en avoir plus. A condition bien sûr, que nos hyperlipémies soient toutes « essentielles », « fat-induced »...

En tous cas, dans les familles avec lourde hérédité coronarienne (Obs. n<sup>os</sup> 4, 42, 52), les rares contrôles faits sont normaux.

D'autre part, on ne peut qu'être frappé par la relative fréquence avec laquelle les anomalies retrouvées dans les familles intéressent le cholestérol.

NOTE : Au moment de la mise sous presse de ce travail, des dosages très récents de la famille de l'Obs. n<sup>o</sup> 27 nous montrent que le père et le fils du malade sont également hyperlipémiques. Le malade et sa femme sont cousins germains. Celle-ci n'est pas atteinte, ce qui est en faveur du caractère dominant de la transmission.

---

## EVOLUTION

---

Sous ce terme, nous n'entendrons pas, bien entendu, la possibilité de survenue de complications (pancréatite, athérome) dont l'éventualité a déjà été envisagée dans un précédent chapitre.

Nous voulons, ici, décrire qu'elle a été l'évolution du syndrome hyperlipémique selon les différents régimes et traitements appliqués.

Nous voudrions d'abord définir rapidement les caractéristiques des deux principaux régimes employés chez nos malades.

Le régime *hypocalorique* s'entend comme régime très restreint en calories (variable selon les malades entre 800 et 1500 calories). Il apporte quand même une petite quantité de graisses saturées (20-30 g).

Le régime *sans graisses* s'entend comme régime à moins de 15 g de graisses, apportant 2200 calories.

En fait, souvent les malades mis au régime à moins de 15 g de graisses ont été astreints à un régime hypocalorique.

Le détail des observations est le suivant :

- *Obs. n° 1 :*  
— Rémission complète une fois (Régime sans graisses + sulfate de protamine.)
- *Obs. n° 2 :*  
— Rémission complète (y compris les T.Gl.) (sous régime hypocalorique).  
On notera quand même la discrétion des anomalies que nous avons eues à corriger.
- *Obs. n° 3 :*  
— Impossible de conclure (régime hypocalorique mal suivi).
- *Obs. n° 4 :*  
— Pratiquement, pas de rémission appréciable (sous régime strictement sans graisses).  
— Rémission complète sous Atromid.

- *Obs. n° 5 :*
  - Rémission complète, le cholestérol restant encore un peu élevé. (Sous régime « assez » pauvre en graisses. Mais encore insuffisamment suivi.) Intrication avec un diabète.
- *Obs. n° 6 :*
  - Rémission incomplète (sous régime sans graisses avec huile de tournesol 25 g).
- *Obs. n° 7 :*
  - Rémissions complètes (sans dosages de T.Gl.) (sous régime sans graisses et sans alcool, avec de temps à autre de petits écarts), mais rechutes fréquentes.
- *Obs. n° 8 :*
  - Rémission incomplète (régime sans graisses pendant quinze jours).
- *Obs. n° 9 :*
  - Rémission incomplète sur les T.Gl., mais il s'en faut de très peu (sous régime sans graisses avec 25 g d'huile Diethelbach).
- *Obs. n° 10 :*
  - Rémission quasi complète (sous régime hypocalorique qui l'a fait maigrir), mais rechute trois mois plus tard, en principe sans écart de régime.
- *Obs. n° 11 :*
  - Trop peu suivi pour conclure.
- *Obs. n° 12 :*
  - Trop peu suivi pour conclure.
- *Obs. n° 13 :*
  - Rémission incomplète (sous régime hypocalorique qui lui fait perdre 13 kg).
- *Obs. n° 14 :*
  - Aucune variation (sous régime sans graisses). En fait, étant donné le dosage à 5,68 g de C.T. en 1956, il est probable que les chiffres actuels sont plutôt ceux d'une rémission incomplète.
- *Obs. n° 15 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisses). La reprise d'un régime normal n'a entraîné que de très faibles modifications des T.Gl. Coïncidence ? Suspicion de pancréatite.
- *Obs. n° 16 :*
  - Rémission incomplète (sous régime avec 200 g d'hydrates de carbone et sans graisses).  
Intrication possible avec le diabète et l'éthylisme.

- *Obs. n° 17 :*  
— Rémission incomplète (sous régime sans graisses).
- *Obs. n° 18 :*  
— Rémission complète (sous régime sans graisses).
- *Obs. n° 19 :*  
— Aucune modification (sous régime sans graisses).
- *Obs. n° 20 :*  
— Amélioration incomplète, le C.T. restant un peu élevé (sous régime hypocalorique).
- *Obs. n° 21 :*  
— Rémission complète. Mais facteurs intriqués, en particulier l'énolisme avait été arrêté.
- *Obs. n° 22 :*  
— Aucune amélioration (sous régime hypocalorique lui ayant fait perdre 4 kg).
- *Obs. n° 23 :*  
— Une fois rémission complète (sous régime sans graisses), mais fluctuations nombreuses étant donné l'indiscipline du malade.
- *Obs. n° 24 :*  
— Rémission complète, mais à quoi est-elle due : régime « dyspeptique », fin de l'hépatite ?
- *Obs. n° 25 :*  
— Malade insuffisamment suivi.
- *Obs. n° 26 :*  
— Rémission presque complète (sous réduction du diabète, par insulinothérapie alors que le régime apporte 90 g de graisses saturées).
- *Obs. n° 27 :*  
— Pas de rémission et la multiplicité des facteurs en cause (régime, pancréatite) empêche de conclure.
- *Obs. n° 28 :*  
— Pas de rémission d'abord (sous régime hypocalorique qui lui fait perdre 31 kg !).  
— Rémission incomplète (sous régime sans graisses).
- *Obs. n° 29 :*  
— Rémission incomplète (sous régime sans graisses).  
— Rechute (à la reprise d'un régime normal).

- *Obs. n° 30 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisses et sans alcool).
  - La rémission persiste (sous régime avec 90 g de graisses désaturées).
  - La rémission persiste toujours (sous régime normal mais sans alcool qui lui fait prendre plusieurs kilos).
  - Intrication possible avec l'alcool et le traitement par l'I.N.H.
- *Obs. n° 31 :*
  - Pas d'amélioration (sous régime sans graisses).
  - Amélioration incomplète (sous régime sans graisses + glucagon).
  - Amélioration presque complète (sous même régime + Atromid).
- *Obs. n° 32 :*
  - Rémission spectaculaire mais incomplète (sous régime sans graisses).
  - Récemment, rémission complète (sous régime : 17 g L., 80 g P., 450 g G.).
- *Obs. n° 33 :*
  - Stricte dépendance du régime sans graisses. Ceci est d'autant plus intéressant qu'il y a pratiquement absence d'activité de lipoprotéine-lipase après héparine.
- *Obs. n° 34 :*
  - Amélioration incomplète de cause difficile à déterminer; de même pour la rechute qui a suivi (alcool ? régime ?).
- *Obs. n° 35 :*
  - Rémission incomplète (sous régime hypocalorique sans graisses malheureusement interrompu).
  - Rechute à la reprise de l'alimentation normale. Nouvelle rémission partielle au cours d'une hospitalisation.
  - Le remplacement des 100 g de graisses de son alimentation par 100 g de graisses désaturées n'a donné aucun résultat.
- *Obs. n° 36 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisses).
- *Obs. n° 37 :*
  - Intrication de nombreux facteurs. Le cortancyl semble le plus efficace.
- *Obs. n° 38 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisse et sans alcool).
  - Rechute à la reprise du régime normal et de l'énolisme.
  - Rémission incomplète une deuxième fois (sous régime « normal » de l'Assistance Publique, probablement un peu restreint en graisses, mais en tous cas sans alcool).
- *Obs. n° 39 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisses).

- Mis alors au régime sans graisses saturées + 55 g d'huiles désaturées. Une rechute se produit très tardivement, alors que ce régime était bien suivi.
- Grosse aggravation pendant les vacances (régime normal).
- *Obs. n° 40 :*
  - Régression complète des anomalies (sous régime sans graisses).
  - Rechute progressive, mais on n'est pas sûr que le régime a été alors suivi.
- *Obs. n° 41 :*
  - Pas de parallélisme entre diabète et hyperlipémie.
  - Le régime avec graisses et pauvre en H.d.C. n'entraîne pas de rémission.
  - Rémission quasi complète sous Atromid.
- *Obs. n° 42 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisses).
  - Rechute modérée (sous régime élargi).
- *Obs. n° 43 :*
  - Amélioration très incomplète (sous régime sans graisses).
  - Rechute (après adjonction de 40 g d'huile de maïs).
  - L'extrait thyroïdien guérissant l'hypothyroïdie ne guérit pas l'hyperlipémie mais l'améliore un peu.
  - Finalement, très grosses fluctuations; une fois L.T. 8,10 (minimum atteint sous régime sans graisses).
- *Obs. n° 44 :*
  - Rémission très incomplète (sous régime avec graisses, avec 150 g d'hydrates de carbone chez ce diabétique ainsi bien équilibré).
  - Rémission complète (quand le régime devient sans graisses. Mais ce régime a été institué peut-être trop vite).
  - Rechute (sous régime libre en graisses).
- *Obs. n° 45 :*
  - Rémission complète, très longue à obtenir, mais s'intriquent plusieurs facteurs (pancréatite, éthylisme, régime sans graisses).
  - Rechute (à la reprise d'un régime élargi en graisses et peut-être en alcool).
- *Obs. n° 46 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisses et sans alcool).
  - Pas de rechute (sous régime libre mais sans alcool).
  - Se met à reboire, mais il faut attendre plus d'un an pour voir apparaître de petites anomalies.
- *Obs. n° 47 :*
  - Amélioration incomplète, mais facteurs intriqués (insuline + régime hypocalorique - hypoglucidique - sans graisses).

- *Obs. n° 48 :*
  - Résistance à tous les régimes, tant en ce qui concerne le poids que les lipides.
- *Obs. n° 49 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisses et sans alcool).
  - Rechute modérée, très longue à se produire (à la reprise d'un régime presque libre).
  - Nouvelle rémission (par sevrage lipidique et alcoolique).
  - Un an après, cette rémission persiste malgré un apport lipidique considérable.
- *Obs. n° 50 :*
  - Etant donné l'indiscipline du malade, il est impossible de savoir (du régime sans graisses et de l'insuline) quel a été le facteur de la rémission très incomplète.
- *Obs. n° 51 :*
  - Rémission complète (sous régime sans graisses et sans alcool).
  - Rechutes discrètes à chaque écart du régime sans graisses.
- *Obs. n° 52 :*
  - Rémission complète (sous régime apparemment normal; en fait, de lui-même, le malade avait probablement réduit l'apport massif de lipides qui était le sien auparavant).
  - Rechute discrète (sous régime libre).
- *Obs. n° 53 :*
  - Intrication de plusieurs facteurs (régimes divers, pancréatite, éthy-  
lisme).
  - Actuellement (sous régime sans graisses et sans alcool, apparemment en dehors de toute poussée de pancréatite), le malade est toujours hyperlipémique.
- *Obs. n° 54 :*
  - Rémission complète (sous régime normal, mais facteurs surajoutés : ictère passager, arrêt du traitement par l'I.N.H.).
- *Obs. n° 55 :*
  - Tout d'abord, grosses fluctuations sous régime normal.
  - Rémission complète (sous régime sans graisses, peut-être institué trop tôt).
  - Pas de rechute (sous régime sans graisses saturées + 100 g d'huile de maïs).
  - Rechute en dehors de l'hôpital (sous quel régime ?).
  - Rôle difficile à apprécier du sevrage alcoolique.
- *Obs. n° 56 :*
  - Stricte dépendance de la lipémie et du régime.
  - Rémissions complètes (sous régime sans graisses).

- Rechutes (à chaque élargissement du régime).
- Pancréatite à rechute modifiant les problèmes.
- *Obs. n° 57 :*
  - Inefficacité du régime (sans graisses strict).
  - Rémission presque complète sous Atromid.
- *Obs. n° 58 :*
  - Indiscipline du malade rendant toute conclusion impossible.
- *Obs. n° 59 :*
  - Malade récente. Pas d'étude longitudinale.
- *Obs. n° 60 :*
  - Rémission spontanée. En fait, étude insuffisante.

Il ressort de cette longue énumération, qu'il existe une étonnante diversité d'évolution dans les syndromes hyperlipémiques.

Mais nous nous sentons obligé de faire d'emblée une série de remarques.

- 1° Depuis quelques temps, des travaux étrangers dont nous reparlerons plus loin, tendent à classer les hyperlipémies selon les réactions aux différents régimes. Il est réellement frappant de voir, avec quelle facilité, les malades prennent place dans une telle ou telle catégorie, sans que rien ne vienne entraver cette classification. Tout paraît simple.
- 2° En ce qui nous concerne, rien ne nous paraît plus difficile que d'obliger un malade se « plaignant » uniquement d'une lactescence sérique, à rester pendant des semaines dans un hôpital dont la partie hotellerie devient très vite dure à supporter. Et pourtant, c'est la seule manière grâce à une cuisine diététique parfaite d'étudier l'action des différents régimes. Trop souvent, un maximum de quinze jours, voire un mois, nous est donné pour une exploration qui sera ainsi incomplète. Car une fois le malade sorti, la plus grande incertitude règne sur la nature et la quantité de ses aliments.
- 3° D'autre part, à notre avis, la multiplicité des facteurs rencontrés au cours d'une hyperlipémie, fait qu'il est très difficile de tirer des conclusions valables sur l'action de tel ou tel régime. Nous pensons en particulier au rôle du sevrage alcoolique. Une autre difficulté vient de ce que nous appelons « régime libre » à l'hôpital ne représente parfois qu'une petite fraction de ce qu'absorbait le malade chez lui. Certains de nos malades atteignaient 5.000 calories et prenaient de la charcuterie à leur petit déjeuner. A l'hôpital, rien de tel dans le régime normal.

A la suite des travaux de AHRENS et de KINSELL, on distingue actuellement plusieurs types d'hyperlipémies :

a) Deux pour AHRENS [6] qui d'ailleurs dans une publication plus récente [69 *bis*] reconnaît un sous-groupe à sa forme dite « fat-induced ».

b) Cinq pour KINSELL qui pense que les choses ne sont pas simples [69], ces formes étant :

1° Les sujets incapables d'épurer leur plasma des graisses alimentaires quelles qu'elles soient (fat-induced type d'AHRENS). Les articles récents d'AHRENS et de FREDRICKSON montrant que c'est dans cette catégorie que se recrutent les formes familiales avec trouble de l'activité de la lipoprotéine-lipase.

2° Ceux qui sont intolérants à un apport alimentaire de graisses saturées mais qui peuvent épurer normalement un apport en graisses désaturées et chez qui un régime riche en ces graisses spéciales est bien meilleur que n'importe quel autre régime, *y compris* le régime sans graisses et le régime riche en hydrates de carbone.

3° Ceux qui sont tolérants à un apport modéré en graisses désaturées mais deviennent intolérants si on augmente cet apport.

4° Ceux qui, quel que soit le régime, *y compris* le jeûne, gardent un chiffre élevé de T.Gl.

Il pourrait s'agir d'une mobilisation anormale des lipides du tissu graisseux, d'un réglage à un niveau trop élevé du « lipostat ».

5° Ceux que le régime sans graisses n'améliore pas, mais qui sont sensibles à un régime pauvre en hydrates de carbone, en dehors de tout état diabétique (carbohydrate-induced type d'AHRENS, que celui-ci considère comme de loin le plus fréquent).

c) Et rappelons celle de KUO et BASSET [72] avec la forme d'hypertriglycéridémie mineure associée à l'athérome.

Nos études de régimes n'ont pas été aussi poussées dans la plupart des cas, mais on remarquera que :

1° Parmi nos 60 hyperlipémiques, il en est 21 pour lesquels on peut dire que le régime sans graisses est à peu près sûrement la cause de la régression complète de l'hyperlipémie. L'abandon de ce régime, quand nous l'avons rencontrée, est suivie à plus ou moins lointaine échéance de rechute. Mais — et nous insistons fortement sur ce point — il est parfois nécessaire d'attendre plusieurs semaines, voire mois pour que cette rechute se produise. Une étude longitudinale n'est jamais assez prolongée. Ces 21 hyperlipémiques (Obs. n°s 1, 7, 18, 21 (?), 23, 30, 32, 33, 36, 38, 39, 40, 42, 44,

45 (?), 46, 49 (?), 51, 52, 55, 56) pourraient donc correspondre à la forme induite par les graisses d'AHRENS. Pourtant [6, 48, 69], cette forme semble rare.

α) Quant aux anomalies dans les familles qui seraient l'apanage de cette forme, nous les avons en effet notées dans 4 observations (Obs. n<sup>os</sup> 1, 21, 23, 32). Mais il en est où manifestement il n'y a pas de cas familiaux. Mais bien sûr notre étude du trait lipémique est sûrement incomplète. Enfin, un certain nombre de familles n'ont pu être contrôlées.

β) Des anomalies de l'activité de la l.p.l. après héparine devraient également exister ici. Dans 3 cas (Obs. n<sup>os</sup> 30 (?), 33, 49) sur les 12 étudiés à ce point de vue, il existait de telles anomalies. Mais bien sûr nous n'avons pas fait d'études *in vitro*.

2° Dans quelques cas, l'étude de l'action des graisses désaturées a été tentée :

- Dans l'observation n° 6, le régime sans graisses + 25 g d'huile de tournesol n'a pas amené de rémission.
- Dans l'observation n° 9, le régime sans graisses saturées + 25 g d'huile Diethelbach a amené la rémission.
- Dans l'observation n° 30, 90 g de graisses non saturées n'ont pas amené de rechute, associées à un régime sans graisses saturées. Mais le régime libre non plus.
- Dans l'observation n° 35, le remplacement des graisses saturées par les graisses non saturées n'a pas entraîné d'amélioration.
- Dans l'observation n° 39, le régime sans graisses saturées + 55 g d'huile désaturée a semblé d'abord être bien supporté, puis la rechute s'est produite, modérée, il est vrai.
- Dans l'observation n° 43, l'adjonction de 40 g d'huile de maïs a entraîné la rechute.
- Dans l'observation n° 55, le régime sans graisses saturées + 100 g d'huile de maïs n'a pas entraîné de rechute. Celle-ci s'est produite plus tard, une fois le malade chez lui, mais on ne sait pas s'il avait modifié le régime.

En définitive :

- Les observations n<sup>os</sup> 6, 35, 39, 43 correspondent d'assez près à la forme 1<sup>re</sup> de KINSELL.
- Les observations n<sup>os</sup> 9 et 30 sont impossibles à classer :
  - l'observation n° 9 parce qu'elle n'a pas comporté d'apport important en graisses non saturées ;
  - l'observation n° 30 parce qu'aucune rechute ne s'est produite sous régime normal.

- Quant à l'observation n° 55, étant donné l'absence de renseignements sur les conditions de régime au moment de la rechute récente, elle peut aussi bien être une forme 1<sup>re</sup> qu'une forme 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup>.
- 3° Les régimes pauvres ou riches en hydrates de carbone ont été étudiés quelquefois. Ainsi :
  - le régime gras et pauvre en H.d.C. a été inefficace dans l'observation n° 41 et dans l'observation n° 44 ;
  - nous rappellerons que notre régime « sans graisses » apporte quant à lui 410 g de glucides ;
  - mais dans les cas résistant au régime sans graisses, nous n'avons pas tenté de baisser les glucides (sauf dans les cas très particuliers des diabétiques sévères, avec l'aide de l'insuline, observation n° 26 par exemple).

Pour conclure ce chapitre d'étude longitudinale (sans revenir sur les problèmes d'ultra-centrifugation déjà traités par ailleurs), nous donnons quatre exemples graphiques d'évolution nous semblant assez démonstratrices des cas et des difficultés rencontrés :

- *Tableau VIIIa* (Obs. n° 39) : la rechute tardive sous huile désaturée, l'influence du relâchement du régime.
- *Tableau VIIIb* (Obs. n° 30) : l'absence de rechute malgré un régime libre.
- *Tableau VIIIc* (Obs. n° 52) : illustration de la lenteur de certaines rechutes.
- *Tableau VIId* (Obs. n° 35) : illustration du type (I) de KINSELL.

Et en conclusion, répétons les deux points qui nous paraissent essentiels :

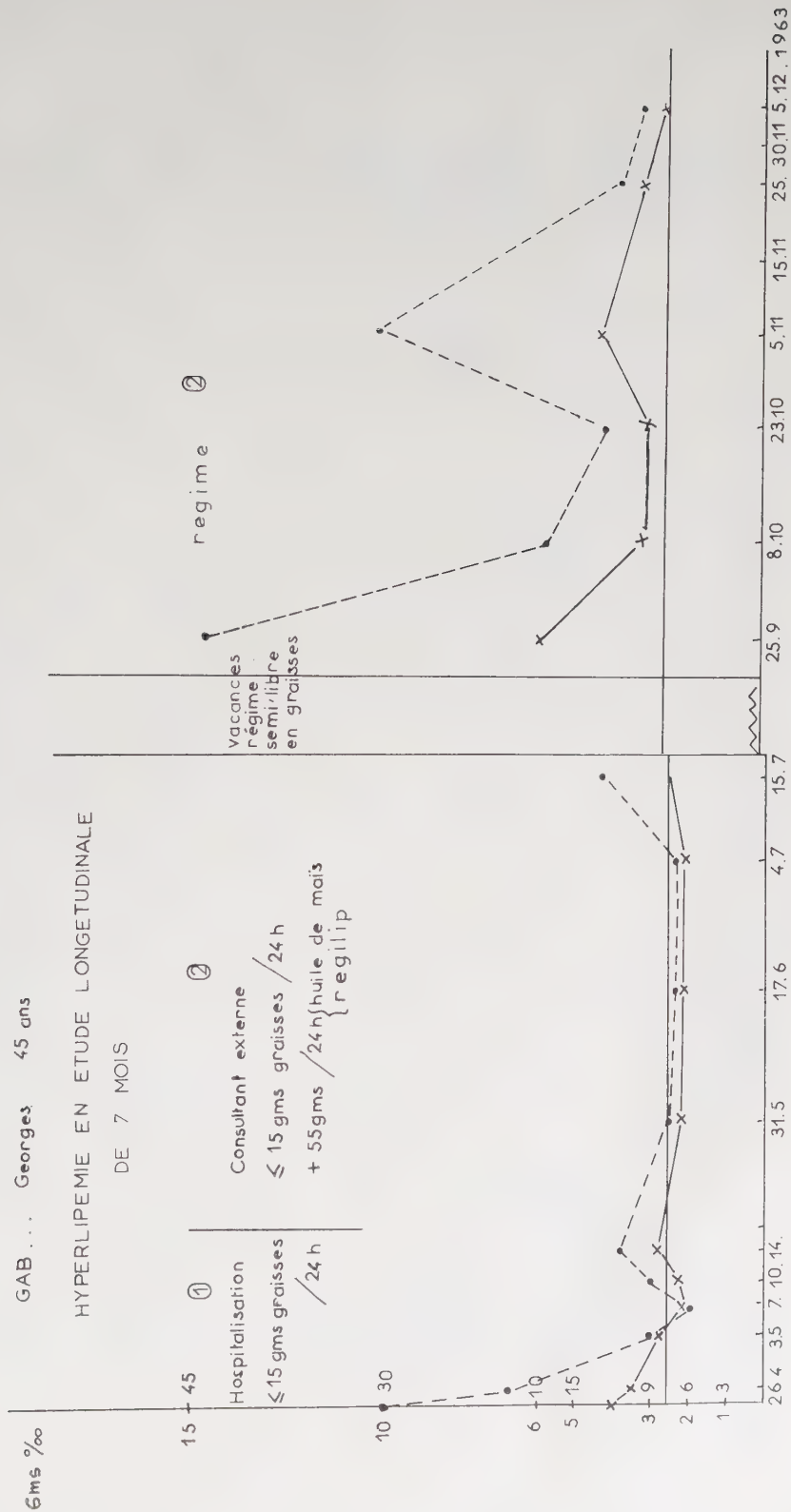
- la nécessité de régime étudié pendant un temps très long ;
- l'importance des facteurs associés qui compliquent l'interprétation des actions des différents régimes : le sevrage alcoolique étant de loin le plus important. Mais il faut également insister sur le fait que l'évolution régressive de l'hyperglycémie sous l'influence du régime sans graisses ne doit pas être forcément le propre de l'hyperlipémie fat-induced. En effet, même si par exemple un facteur d'hyperlipémie endogène peut être retenu, cet état ne fait que représenter une raison de plus d'accumulation des graisses d'origine exogène dans le secteur plasmatique.

L'effacement total d'une hyperlipémie pose des problèmes d'interprétation difficile si l'on prétend encore en déduire un type particulier d'hyperlipémie, par exemple d'en rejeter l'origine métabolique « essentielle ».

La date exacte de rechute sous régime libre après purge diététique de l'hyperlipémie est trop mal connue, de même que les seuils de tolérance aux graisses pour qu'on puisse retenir sans réserves de tels critères. Il faut pour le moment encore n'y voir qu'une manière élégante d'aborder le problème des hyperlipémies en différenciant celles qui dépendent uniquement de l'apport alimentaire en graisses et les hyperlipémies endogènes (par mobilisation excessive des graisses de réserve comme dans les diabètes sévères, les glycogénoses hépatiques; par conversion métabolique superflue en lipides des hydrates de carbone et peut-être de l'éthanol) qui en règle ne sont pas susceptibles de régresser complètement sous régime sans graisses. La rémission totale sous régime n'est en tous cas pas l'apanage exclusif de l'hyperlipémie fat-induced.

Un dernier point mérite qu'on s'y arrête : le fait que, chez l'enfant, les anomalies soient souvent découvertes très tôt, comme dans nos observations, provient peut-être du régime très particulier à cet âge, lacté, ce qui représente un apport en graisses très marqué.

TABLEAU VIII <sup>a</sup>



TABEAU VIII b

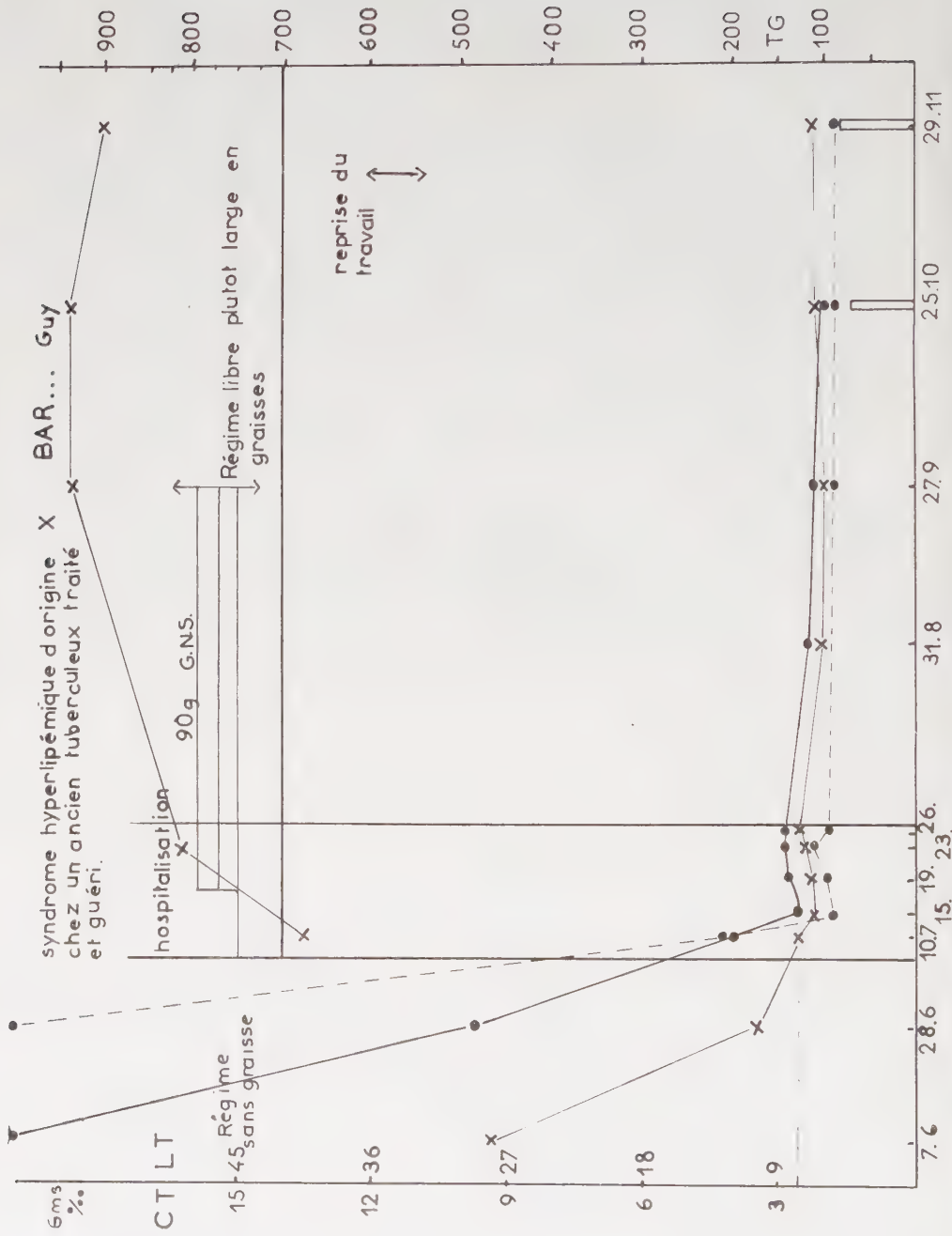


TABLEAU VIII c

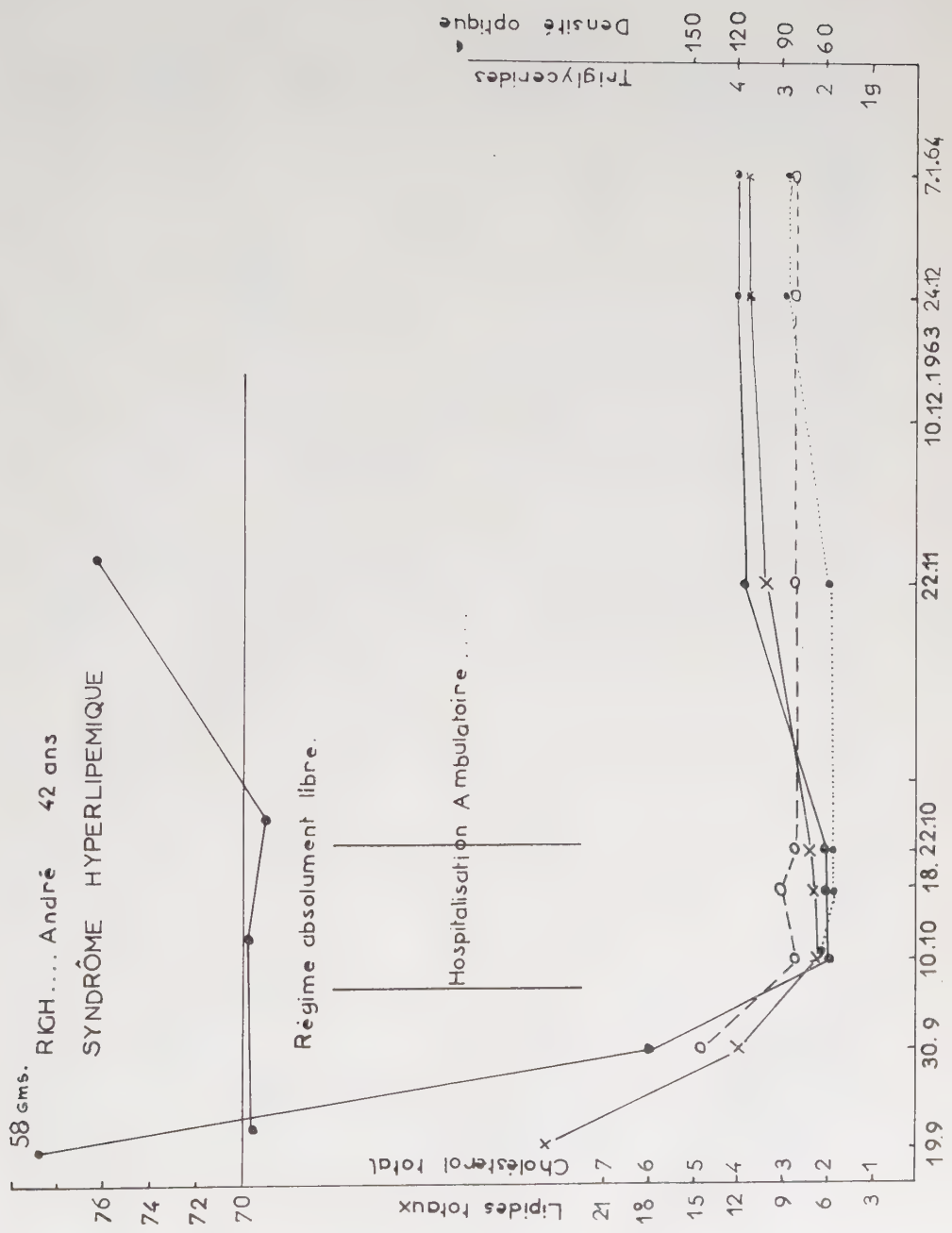
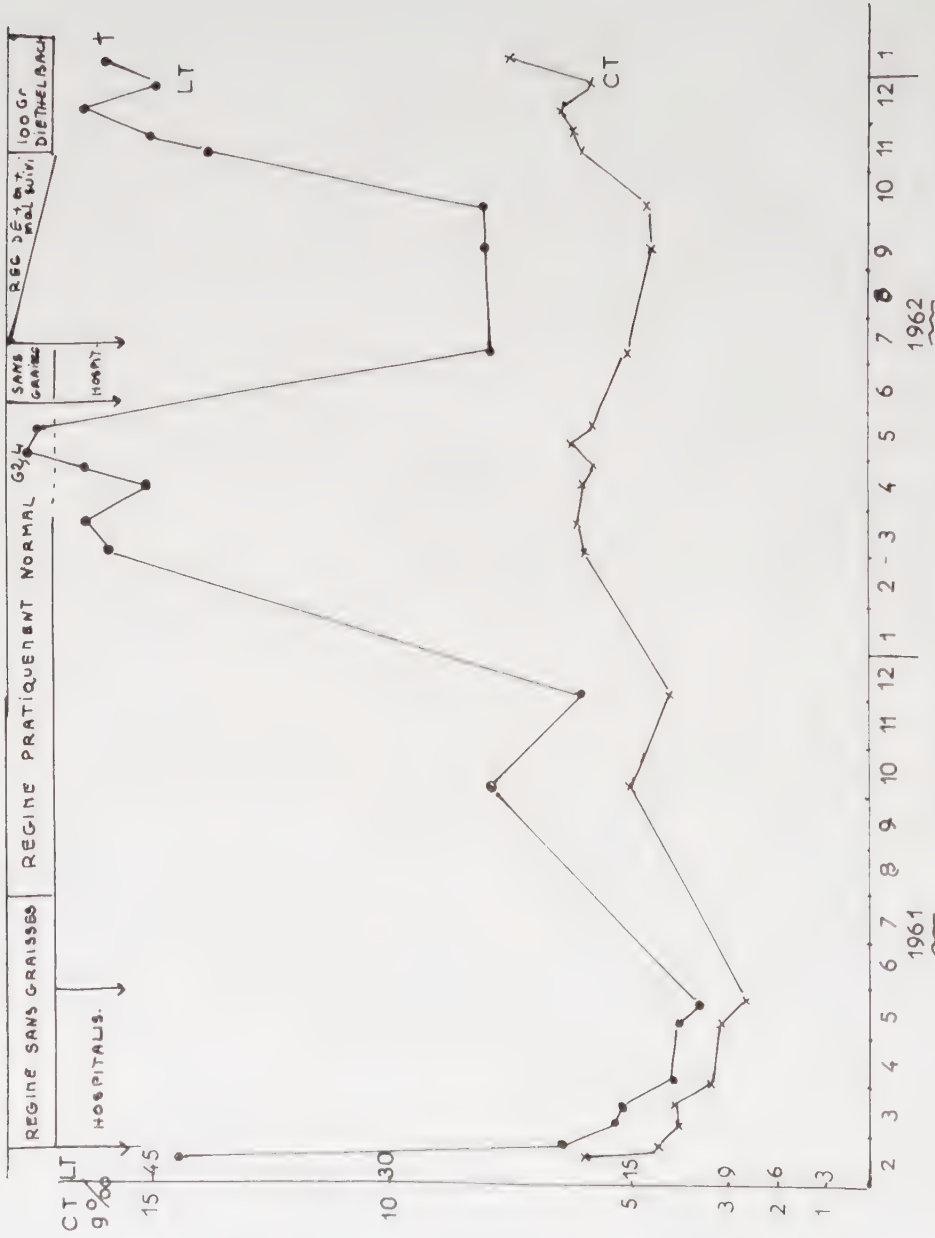


TABLEAU VIII d



## TENTATIVE DE CLASSIFICATION DIRECTIVES THERAPEUTIQUES A ADOPTER

---

Il est donc, en définitive, très prématuré de conclure sur bien des points quand on observe en quelque sorte un échantillon du tout-venant des hyperlipémies. Les classer représente la difficulté majeure, car cela nécessite que l'on connaisse le pourquoi des choses. Au fur et à mesure des chapitres, nous avons vu les différentes classifications adoptées par les auteurs les plus compétents sur ces problèmes : AHRENS, KINSELL, KUO et BASSET, FREDRICKSON, THANHAUSER. LARCAN récemment a montré, comme nous le pensons aussi, la complexité des faits [74].

Théoriquement, à chaque étage du métabolisme lipidique, pourrait correspondre un ou même plusieurs troubles biologiques. Nous pensons qu'il est encore prématuré de tenter une classification. Il faut attendre qu'un plus grand nombre de cas aient été étudiés suivant les différents critères qui se dégagent de la littérature :

- Etude génétique.
- Activité *in vivo* et *in vitro* de la l.p.l. après héparine.
- Etude de différents régimes.

Nous pensons qu'il est nécessaire également de faire porter ses efforts sur trois autres points :

- 1° L'étude la plus poussée possible du fonctionnement pancréatique.
- 2° L'étude de l'insuline, insuline exogène et insuline endogène (dosages, test au tolbutamide). Tenter des traitements au long cours par le tolbutamide.
- 3° L'étude du tissu adipeux. Nous sommes en effet frappés par la fréquence de l'obésité dans les hyperlipémies coexistant avec une prise d'aliments très élevée. Le problème se pose de la possibilité de saturation très variable selon les individus du tissu graisseux. La quantité de fixation doit être limitée parfois d'une manière très rapide. Le cas de diabète lipoatrophique et le cas d'obésité majeure (Obs. n° 48) ne sont peut-être pas si éloignés l'un de l'autre. Leurs troubles du métabolisme hydrocarboné se ressemblent étrangement. Dans l'observation de diabète lipoatrophique, il semble bien que le trouble principal se situe dans l'impossibilité

de fixer à la périphérie les graisses. Les dosages d'insuline ont montré la présence de fortes quantités d'insuline (sans anticorps). L'hyperglycémie n'est ici que la conséquence du trouble lipidique. L'hyperinsulinisme étant destiné soit à lutter contre cette hyperglycémie, soit contre le blocage périphérique d'absorption des graisses, soit contre les deux.

Nous pourrions tenter de faire entrer nos hyperlipémies dans les cadres qui se dessinent peu à peu dans les publications récentes. Pour certaines, ce serait possible en les comprimant un peu, pour d'autres, il serait inutile d'essayer.

Ce qui nous frappe quand nous revoyons ces 60 cas, ce sont les deux ambiances très différentes dans lesquelles évoluent ces hyperlipémies :

- 1° D'un côté, celui de nombreuses de nos hyperlipémies majeures (et moyenne le plus souvent) avec des malades présentant des troubles digestifs importants, évoluant en poussée sur un terrain pléthorique avec diabète modéré ou éthylisme chronique, où l'origine pancréatique des troubles peut être légitimement suspectée, où les troubles athéromateux sont rarissimes.
- 2° A l'opposé, les hyperlipémies habituellement mineures où les signes digestifs n'existent pas, où le pancréas n'apparaît pas au premier plan des préoccupations, où l'éthylisme est rare, où par contre les accidents athéromateux sont nombreux. Biologiquement, ces formes pourraient être prises pour des hypercholestérolémies, leur sérum étant clair à jeun la plupart du temps, leur chiffre de lipides suivant d'assez près celui du C.T. (rapport 3/1). Ici, le dosage des T.Gl. est irremplaçable pour les différencier des hypercholestérolémies essentielles. D'autant que ce cholestérol peut varier et même devenir normal, caractère différentiel capital avec les hypercholestérolémies essentielles. C'est ce que DE GENNES a appelé : l'hyperglycérémie mineure à cholestérol à éclipses. Elles ne sont pas pour autant exemptes d'anomalies familiales. Nous sommes sur ce point en parfait accord avec M. ALBRINK qui pense qu'il s'agit de la forme biologique la plus commune de l'athérome et la forme mineure d'un trouble métabolique génétiquement transmis. Mais nous pensons que d'autres causes métaboliques sont susceptibles de donner des hypertriglycérémies mineures (en particulier dans le métabolisme des hydrates de carbone). Le lien entre les différentes causes d'hyperglycérémie mineure et l'athérome étant peut-être la similitude de leur représentation lipoprotéique où la surcharge se trouve alors dans des lipoprotéines pouvant filtrer dans la paroi artérielle.

Enfin, nous classons à part les 3 cas de xanthomatose tubéreuse et le cas de xanthome juvénile.

a) La *xanthomatose tubéreuse* représente pour nous quelque chose de distinct, plutôt une maladie des lipoprotéines ressemblant aux xanthomatoses tendineuses à un échelon lipoprotéique près en quelque sorte, qu'une maladie des triglycérides.

La résistance des anomalies au régime sans graisses est particulière.

La xanthomatose tubéreuse, bien différente de la xanthomatose éruptive, peut d'ailleurs se rencontrer à titre épisodique dans certaines xanthomatoses tendineuses quand celles-ci s'accompagnent d'une surcharge supplémentaire en lipoprotéines de la classe Sf 20-100.

Dans un de nos cas, existe une hérédité certaine (Obs. n° 57). Les complications cardio-vasculaires y sont peut-être plus fréquentes. On peut se demander si les cardiologues n'ont pas pris souvent pour des hyperlipémies essentielles des xanthomatoses tubéreuses et s'il ne peut pas exister dans ce recrutement des xanthomatoses tubéreuses sans xanthomes.

La proximité des lipoprotéines de la xanthomatose tubéreuse avec celle de la xanthomatose tendineuse est peut-être ce qui rapproche leur résistance au régime et leur menace athérogène.

b) *Le cas de xanthome juvénile.*

— L'absolue fixité de ce xanthome, son unicité, élimine formellement le diagnostic de xanthome secondaire à une hyperlipémie (d'ailleurs les dosages ont montré uniquement des anomalies mineures).

— L'absence d'anomalies portant sur le C.T. chez les deux parents élimine le diagnostic d'hypercholestérolémie essentielle.

— Il existe des anomalies biologiques chez deux grands-parents d'ailleurs distincts.

— Il n'existe aucun signe en faveur d'une maladie de Hand-Schuller-Christian.

— Mais dans ce cas de xanthome juvénile, maladie classée par THANHAUSER [103, p. 362] parmi les xanthomatoses normocholestérolémiques (d'évolution bénigne d'ailleurs), il existe des anomalies lipidiques mineures il est vrai, en particulier des T.Gl. à 2,23 (pour un C.T. à 2,25). Ceci est inhabituel. Cette maladie étant régulièrement suivie, il est possible que nous ayons un jour la clef du problème.

Comment doit-on concevoir le traitement d'une hyperlipémie ? Nous pensons que le point essentiel (sauf urgence) est de ne modifier les facteurs qui peuvent être en cause que un à un : commencer par un régime libre mais sans alcool, par exemple avant d'aborder les différents régimes. De même, corriger parfaitement un diabète, un trouble endocrinien. Il est déjà plus difficile d'affirmer que l'on a arrêté tout processus de pancréatite. D'autre part, le simple repos joue peut-être son rôle dans la survenue d'une rémission.

Ensuite, commencer les régimes en utilisant d'abord celui qui est exactement à l'opposé de celui habituellement utilisé par le malade : régime hypolipidique du mangeur de fritures et de charcuterie, régime hypoglucidique du mangeur de pain et de féculents. Ces régimes devant être isocaloriques entre eux pour permettre la comparaison, normo ou hypocalorique selon les circonstances.

Il est bien rare, dans ces conditions, de ne pas trouver le régime qui convient le mieux au malade.

En cas d'échec ou d'indiscipline du malade, quel médicament peut-on donner au malade ? Dans l'état actuel des choses, les uns après les autres les différents produits ont fait la preuve de leur inefficacité. Un nouveau produit (l'éthyl-chlorophénoxyisobutyrate ou C.P.I.B.), appelé Atromid, qu'après d'autres à l'étranger nous commençons à expérimenter en France, semble donner *dans les hyperlipémies* les plus grands espoirs.

---

## CONCLUSIONS

---

Une origine génétique est probablement à la base d'un grand nombre d'hyperlipémies.

Dans certains cas, une déficience enzymatique majeure, congénitale, peut entraîner, à elle seule, des hyperlipémies massives, avec la symptomatologie déjà classique, en réalité peu fréquente et peu spécifique de l'hyperlipémie dite « essentielle ». Dans d'autres cas, le déficit enzymatique (direct ou indirect par inhibition), moins marqué, relatif, se démasque à l'occasion d'agressions touchant essentiellement la sphère hépato-pancréatique.

Parfois, ces agressions sont à elles seules responsables de l'hyperlipémie. L'alcool éthylique représente sûrement un facteur déclenchant capital.

La fréquence de l'obésité doit également être notée.

Il semble que les hyperlipémies majeures, représentant une surcharge exclusive ou prédominant dans les chylomicrons, ne s'accompagnent pas de lésions de la paroi des artères, coronariennes en particulier.

La fréquence des accidents vasculaires coronariens au cours des hypertriglycéridémies mineures semble liée au fait que, dans ces cas, la surcharge se trouve essentiellement dans les  $\beta$ -légères et les  $\beta$ -lourdes lipoprotéines. On sait que les  $\beta$ -lourdes peuvent passer dans la paroi artérielle, y entraînant le cholestérol. Ces hypertriglycéridémies mineures correspondraient soit à des hyperlipémies majeures potentielles ou en voie de régression, soit à des xanthomatoses tubéreuses sans xanthomes.

L'étude chimique plus approfondie de ces cas doit permettre d'approcher la solution de ces problèmes.

Vu, le Doyen :  
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :  
DECOURT

Vu et Permis d'imprimer,  
le Recteur de l'Académie de Paris :  
ROCHE

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. ADLESBERG (D.). — Inborn errors of lipid metabolism: clinical, genetic and chemical aspects. (*Arch. Path.*, 60, 481, 1955.)
2. ADLESBERG (D.) et al. — Age, sexe, serum lipids and coronary atherosclerosis. (*J.A.M.A.*, 162, 619, 1956.)
3. ADLESBERG (D.). — Obesity, fat metabolism and diabetes. (*Diabetes*, 7, 236, 1958.)
4. ADLESBERG (D.), SCHAEFER (L.E.). — The interplay of heredity and environment in the regulation of circulating lipids and in atherogenesis. (Editorial in: *Amer. J. Med.*, 26, 1, 1959.)
5. AHRENS (E.H.J.) et al. — Dietary fats and human serum lipids levels, in «chemistry of lipides as related to atherosclerosis». (I.H. Page Edit. Springfield. Thomas, 1958, p. 222.)
6. AHRENS (E.H.), HIRSCH (J.), OETTE (A.), FARQUHART (W.), STEIN (Y.). — Carbohydrate induced and fat induced lipemia. (*Trans. Ass. Amer. Physicians*, 74, 134-136, 1961.)
7. ALBRINK (M.J.), KLATSKIN (G.). — Lactescence of serum following episodes of acute alcoholism and its probable relationship to acute pancreatitis. (*Am. J. of Med* (40 réf. bibliog.), 23, 1, 26-33, juillet 1957.)
8. ALBRINK (M.J.), FITZGERALD (J.R.), MAN (E.B.). — The effect of glycagon on alimentary lipemia. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 95, 778, 1957.)
9. ALBRINK (M.J.), MAN (E.B.). — Serum tryglycerides in coronary artery disease. (*Arch. Int. Med.*, 103, 4, 1959.)
10. ALBRINK (M.J.). — Lipoprotein pattern as function of total tryglyceride concentration of serum. (*J. Clin. Invest.*, 40, 536-544, 1961.)
11. ALBRINK (M.J.), MEIGS (J.W.), MAN (E.B.). — Serum lipids, hypertension and coronary heart disease. (*Am. J. Med.*, 31, 4-23, 1961.)
12. ALBRINK (M.J.). — Triglycerides, lipoproteins and coronary artery disease. (*Arch. Intern. Med.* (101 références bibliogr.), 109, 345-359, 1962.)

- 12 bis. ALBRINK (M.J.). — Rationale for treatment of hyperglyceridemia. (Editorial in: *Annals of Int. Med.*, 59, 4, oct. 1963.)
- 12 ter. ALTHAUSEN (T.L.), DAG (R.K.), WEIDEN (S.), MOTTERAM (R.), TURNER (C.N.), MOORE (A.). — Hemochromatosis. (*Arch. Int. Med.*, 88, 553-570, 1951.)
13. AMATUZIO (D.S.), GRANDE (F.), WADA (J.). — Effect of glucagon on the serum lipids in essential hyperlipemia and in hypercholesterolemia. (*Metabolism*, 11, 12, 1240-1250, déc. 1962.)
14. ANGERVALL (G.) et al. — Studies on clearing phenomenon in essential hyperlipemia. (*Act. Med. Scand.*, 172, 5-14, July 1962.)
15. BEAUMONT (J.L.), BEAUMONT (V.), BOUMARD (B.), LENÈGRE (J.). — Athérosclérose et hyperlipémies primitives, d'après huit observations. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 109, 3-4, p. 63, 1958.)
16. BEAUMONT (J.-L.), BEAUMONT (V.), LENÈGRE (J.). — Les critères de l'hyperlipémie essentielle. (*Arch. Mal. Cœur* (Rev. Athérosclérose), 1, 97-110, 1959.)
17. BEAUMONT (J.-L.). — Les troubles du métabolisme des lipides dans l'athérosclérose coronarienne. (*Acta Clin. Belg.* (37 réf. bibliogr.), 16, 3, 233-358, 1961.)
18. BEAUMONT (J.-L.), SWYNGHEDAUW (B.). — L'hyperlipémie essentielle. (*Cahiers du Collège de Médecine*, 4, 1, 31-39, 1963.)
19. BEAUMONT (J.-L.), SWYNGHEDAUW (B.). — Hyperlipémie essentielle et athérosclérose. (*Cœur et Méd. Int.* (53 réf. bibliogr.), 2, 1, 3-14, janv. 1963.)
20. BERGER (H.) et al. — Essential familial hyperlipemia in a 2 years old child. (*Ann. Ped.*, 199, 465, 1962.)
21. BIALKIN et al. — A genetic and metabolic study of a family with hyperlipemia. (*Pediatrics*, 29, 566-578, 1962.)
- 21 bis. BIERMAN (E.L.) et al. — Heterogeneity of fat particles in plasma during alimentary lipemia. (*J. Clin. Invest.*, 41, 2254-2260, déc. 1962.)
22. BIGLER (J.A.) et al. — An inborn error of lipid metabolism. (*Pediatrics*, 23, 644, 1959.)
23. BLUMGART (H.L.), ZOLL (P.M.). — Pathologic physiology of angina pectoris and acute myocardial infarction. (*Circulation*, 22, 301-307, 1960.)
24. BOGGS (J.D.) et al. — The genetic mechanism of idiopathic hyperlipemia. (*New Engl. J. Med.*, 257, 1101, 5 déc. 1957.)
25. BOUDIN (G.), GENNES (J.-L. DE), PÉPIN (B.), BARRAINE (R.), SALTIEL (H.). — Diabète lipoatrophique avec manifestations neurologiques. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 114, 11, 895-918, 1963.)

26. BOYCE (E.) et al. — The variable effects of a diet high in insaturated fat in hyperlipemic subjects. (*Am. J. Clin. Nutr.*, 10, 443-446, 1962.)
27. BROWN (D.F.). — Idiopathic hyperlipemia and ischemic heart disease. (*Ann. Int. Med.*, 54, 646-659, 1961.)
28. BURGER (M.), GRÜTZ (O.). — Über hepatosplenomegale lipoidöse mit xanthomatosen Veränderungen im Haut und Schleimhaut. (*Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 166, 542-574, Berlin, 1932.)
29. BYERS (S.O.), FRIEDMAN (M.). — Site of origin of plasma triglyceride. (*Am. J. Phys.*, 198, 629-631, 1960.)
30. CAMPBELL (J.). — Hyperlipidemia with ketoacidosis. (*Metabolism* (162 réf. bibliogr.), 11, 8, 762-780, Aug. 1962.)
31. CAREN (R.), CORBO (L.). — Glycagon and cholesterol metabolism. (*Metabolism*, 9, 938, 1960.)
32. CARLSON (L.A.), OLHAGEN (B.). — Studies on a case of essential hyperlipemia. Blood lipids, with special reference to the composition and metabolism of the serum glycerides before, during and after the course of a viral hepatitis. (*J. Clin. Invest.*, 38, 854, 1959.)
33. CASTEX (M.R.). — Contribucion al estudio de algunas formas de hyperlipemias. (*Prensa Med. Argent.* (163 réf. bibliogr.), 41, 29, 2036-2047, July 1954.)
34. CAU (G.) et coll. — Etude d'un cas d'hyperlipémie essentielle. Recherche sur l'action de l'héparine (34 réf.). (*Path. Biol.*, 11, 330-339, 1963.)
35. CHALMERS (T.M.), KERWICK (A.), PAWAN (G.L.S.). — On the fat mobilizing activity of human urine. (*Lancet*, 1, 866, 1958.)
36. CHALMERS (T.M.), KERWICK (A.), PAWAN (G.L.S.). — Hormonal nature of urinary fat mobilizing substance. (*J. Endoc. Proc.*, 20, 21, 1960.)
37. CORNWELL (D.G.) et al. — Correlations between lipoproteins concentration and fatty acids composition in serum of normal and hyperlipemic subjects. A review. (*Metabolism*, 11, 840-849, 1962.)
38. CROFFORD (O.B.). — Studies of the mechanism of idiopathic hyperlipemia with hyperglyceridemia. (*Metabolism*, 11, 1194-1210, 1962.)
39. DECOURT (J.), GENNES (J.-L. DE), MICHARD (J.-P.), TRUFFERT (J.). — Insuffisances thyroïdienne et cortico-surrénale primaires associées à une hyperlipémie permanente et à un vitiligo familial. (*Annales d'Endocrinologie*, 24, 3, 397-419, 1963.)
40. DOLE (V.P.), GORDIS (E.), BIERMAN (E.L.). — Hyperlipemia and atherosclerosis. (*New Engl. J. Med.*, 269, 686, sept. 1963.)

41. DRAGSTEDT (L.R.), VAN PROHASKA (J.), HARMES (H.P.). — Observations on a substance in pancreas (a fat metabolizing hormone) which permits survival and prevents liver changes in depancreatized dogs. (*Am. J. Physiol.*, 117-175, 1936.)
42. EDER (H.A.). — Primary hyper and hypolipidemias. (In: Cecil-Loeb Textbook of Medicine, p. 1325. Edit. P.B. Beeson and W. Mc Dermott. Philadelphia. W.B. Saunders Co, 1963.)
43. EISENBETH (R.), RAAB (J.). — L'hyperlipémie des alcooliques. (*Arch. Mal. App. Digestif*, 45, 5, 571-579, 1960.)
44. ENGELBERG (H.). — Plasma heparin levels in normal man. (*Circulation*, 23, 573-577, 1961.)
45. ENGELBERG (H.). — Lipid metabolic studies in patients, with essential hypertriglyceridemia (46 réf. bibliogr.). (*Metabolism*, 11, 12, 1250-1264, déc. 1962.)
- 45 bis. FARQUHAR (J.W.) et al. — Rate of plasma triglycerides synthesis in carbohydrate-induced lipemia. (*J. Clin. Invest.* (abstract), 42, 930, 1963.)
46. FREDRICKSON (D.S.). — Essential familial hyperlipidemia in: the metabolic basis of inherited disease, pp. 501-523. (Mac Graw-Hill Book Co Inc., 1960.)
47. FREDRICKSON (D.S.), GORDON (R.S. Jr). — Transport of fatty acids (370 réf. bibliogr.). (*Physiol. Rev.*, 38, 585, 1958.)
48. FREDRICKSON (D.S.) et al. — Lipolytic activity of post-heparin plasma in hyperglyceridemia. (*J. Lipid. Res.*, 4, 24-33, 1963.)
- 48 bis. FREDRICKSON (D.S.). — Correspondence. (In *New Engl. J. Med.*, 270, 12, 639, March 1964.)
49. FRÉZAL (J.), REY (J.). — Génétique des hypercholestérolémies et des hyperlipémies. (In: *Colloque International sur le Cholestérol*, p. 31, 16-18 nov. 1960.)
50. FURMAN (R.H.) et al. — The serum lipids and lipoproteins in normal and hyperlipidemic subjects as determined by separative ultracentrifugation, effects of dietary and therapeutic measures. Changes induced by *in vitro* exposure in serum to sonic forces. (*Am. J. Clin. Nutrition*, 9, 73, 1961.)
51. GADRAT (J.). — L'hyperlipémie essentielle (159 réf. bibliogr.). (1 vol., Masson édit., Paris, 1958.)
52. GENNES (J.-L. DE). — L'hyperlipémie essentielle. Essai d'interprétation biologique. (*Rev. Prat.*, 8, 20, 2371-2378, juil. 1958.)
53. GENNES (J.-L. DE), DEMANGE (J.), TRUFFERT (J.). — Etude de la répartition des complications cardio-vasculaires dans les hyperlipidémies majeures d'origine métabolique. (*XXIII<sup>e</sup> Congrès de Médecine*, Paris, 1961, 188-203, Masson édit.)

54. GENNES (J.-L. DE), LAUDAT (P.), WOLF (L.M.), VILAIN (C.). — Résultats préliminaires de l'étude des acides gras non estérifiés plasmatiques dans les syndromes d'hyperlipidémie. (*Arch. Mal. Cœur* (Revue de l'Athérosclérose). suppl. 2, 35-49, 1962.)
55. GENNES (J.-L. DE). — Les hypercholestérolémies. (*Gaz. Méd. France*, 5, 967-981, 2 fév. 1963.)
56. GENNES (J.-L. DE), POLONOVSKI (J.), AYRAULT-JARRIER (M.), BARD (D.), LÉVY (G.). — Etude analytique des lipoprotéines par ultra-centrifugation séparatrice dans 23 cas d'hyperlipidémies majeures. (*Rev. Et. Clin. et Biol.*, à paraître, avril 1964.)
57. GENNES (J.-L. DE), BOUCHON (J.-P.). — Aspects cliniques, biologiques et étiologiques des hyperlipémies ou hyperglycéridémies. (*Arch. Mal. Cœur* (Rev. Athérosclérose), à paraître.)
58. GROSS (J.B.). — Some recent developments pertaining to pancreatitis. (*Ann. Int. Med.*, 49, 796 (811) 819, 1958.)
59. GROULADE (J.), JACQUELINE (F.). — Modifications des fractions protéiques sériques au cours de l'accès de goutte. (*Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.*, 2, 345-357, 1957.)
60. GUNNING (B.), MICHAELS (G.), KINSELL (L.W.). — Lipoprotein lipase in normo and hyperlipidemic humans. (*Fed. Proc.*, 21, 2, 285, 1962.)
61. HABER (I.). — Syndrome de Zieve. (*Acta Gastr. Entérol. Belg.*, 24, 251-256, 1961.)
- 61 bis. HAGBERG (B.) et al. — Malignant hyperlipemia in infancy. (*Am. J. Dis. Child.*, 107, 267-276, March 1964.)
62. HAMWI (G.) et al. — Hyperlipidemia in uncontrolled diabetes. (*Metabolism* (in « Symposium on Lipids Metabolism »), 11, 850-862, 1962.)
63. HAVEL (R.J.) et al. — Idiopathic hyperlipemia: metabolic studies in an affected family. (*J. Clin. Invest.*, 39, 1777, 1960.)
64. HIRSCHHORN (K.), HIRSCHHORN (R.), FRACCARO (M.), BÖÖK (J.A.). — Incidence of familial hyperlipemia. (*Science*, 129, 716-717, 1959.)
65. JONES (D.P.), LOSOWSKI (M.S.), DAVIDSON (C.S.), LIEBER (C.S.). — Effects of ethanol on plasma lipids in man (38 réf. bibliogr.). (*J. Lab. and Clin. Med.*, 62, 675-682, 1963.)
66. KESSEL (L.). — Acute transient hyperlipemia due to hepatopancreatic damage in chronic alcoholics (Zieve's syndrome). (*Am. J. Med.*, 32, 747, 1962.)
67. KESSLER (J.I.) et al. — Lipoprotein lipase inhibition in the hyperlipemia of acute alcoholic pancreatitis (41 réf. bibliogr.). (*New Engl. J. Med.*, 269, 943-948, oct. 1963.)

68. KINSELL (L.W.), MICHAELS (G.D.), WALKER (G.), SPLITTER (S.), VISINTINE (R.E.). — Studies on patients with hyperglyceridemia. (*Am. J. Clin. Nutr.*, 9, 1, 1961.)
69. KINSELL (L.W.), MICHAELS (G.D.), WALKER (G.), SPLITTER (S.), FUKAYAMA (G.). — An approach to understanding of the gross hyperlipidemic states. (*Metabolism* (in « Symposium on lipids metabolism »), 11, 8, 863-878, Aug. 1962.)
- 69 bis. KNITTLE (J.L.), AHRENS (E.H. Jr). — Carbohydrate metabolism in two forms of hyperglyceridemia. (*J. Clin. Invest.*, 43, 3, 485-495, March 1964.)
- 69 ter. KLATSKIN (G.), GORDON (M.). — Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipemia. (*Am. J. Med.*, 12, 3, 1952.)
70. KRAMER (A.). — Hyperlipémie essentielle et infarctus du myocarde. (*Z. Kreisf. Forsch.* (Darmstadt), 49, 497-500, 1960.)
- 70 bis. KRITZLER (R.A.). — Chediak-Higashi syndrome: cytologic and serum lipid observations in a case and family. (*Am. J. Med.*, 36, 583-594, April 1964.)
71. KUO (P.T.) et al. — Study of the mechanism of hyperlipemia serum chylomicron fatty acid patterns of hyperlipemic patients before and after the ingestion of different food fats. (*Circulation*, 24, 213-222, 1961.)
72. KUO (P.T.), BASSET (D.R.). — Primary hyperlipidemias and their management. (*Ann. of Intern. Med.*, 59, 4, 494-507, oct. 1963.)
73. KUO (P.). — The effect of lipemia upon coronary and peripheral arterial circulation in patients with essential hyperlipemia. (*Am. J. Med.*, 26, 68, 1959.)
74. LARCAN (A.). — Les hyperlipémies « essentielles ». Leurs aspects cliniques et biologiques actuels (58 réf. bibliogr.). (*Pr. Médicale*, 71, 47, 2243-2246, nov. 1963.)
75. LARCAN (A.), WOLFF (J.), WOLFF (R.). — Recherche sur la lipoprotéine-lipase et le facteur inhibiteur dans le syndrome néphrotique. (*Pâth. Biol.*, 10, 417-423, 1962.)
- 75 bis. LENZNER (A.), BOWEN (B.). — Lipemia in hemochromatosis. Report of a case. (*New Engl. J. Med.*, 239, 998-1001, 1948.)
76. LEQUIRE (V.S.), WORLEY (L.M.), GRAY (M.E.). — The effects of hypoxia upon the lipemia-clearing response to intravenous heparin. (*The J. of Lab. and Clin. Med.*, 49, 6, 869-876, June 1957.)
77. LÉVY (A.). — Hyperlipémie paroxystique au cours d'une pancréatite aiguë avec retentissement électrocardiographique. Considérations d'ordre général. (*Presse Méd.*, 71, 55, 2737-2739, déc. 1963.)

78. LEWIS (L.A.). — Lipoproteins and their relation to metabolic disease. (*Am. New York Acad. Sc.*, 94, 320, 1961.)
79. LIEBER (C.S.), JONES (D.P.), MENDELSON (J.H.), DECARLI (L.M.). — Fatty liver, hyperlipemia and hyperuricemia produced by prolonged alcohol consumption, despite adequate dietary intake. (*Tr. A. Am. Physicians*, 76, 289-301, 1963.)
80. LIEBER (C.S.). — Correspondence. (In: *New Engl. J. Med.*, 270, 2, 108, janv. 1964.)
81. LOSOWSKY (M.S.), JONES (D.P.), DAVIDSON (C.S.), LIEBER (C.S.). — Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism (45 réf. bibliogr.). (*Am. J. Med.*, 35, 6, 794-803, déc. 1963.)
82. LYNCH (M.J.). — Nephrosis and fat metabolism in acute hemorrhagic pancreatitis. (*Arch. Int. Med.*, 94, 709, 1954.)
83. MAC CLEARY (J.E.), BRUNSTING (L.A.), KENNEDY (R.L.J.). — Primary xanthoma tuberosum in children: with classification of xanthomas. (*Pediatrics*, 23, 67, 1959.)
84. MENG (H.C.). — A possible defect in triglycerides transport in idiopathic hyperlipemia. (*Amer. J. of Clin. Nutr.*, 9, 1, 68-72, 1961.)
85. MÉRIAN (A.), FINCKER (L.). — Hyperlipémie et hypercholestérolémie transitoire chez les alcooliques. (*Strasb. Méd.*, 13, 80-88, 1962.)
86. MICHAJLIK (A.), BRAGDON (J.H.). — Effects of intravenous heparin on oxidation of fat. (*J. Lip. Res.*, 1, 164, 1960.)
87. NIKKILA (E.A.), OJALA (K.). — Role of hepatic L. $\alpha$ -glycerophosphate and triglyceride synthesis in production of fatty liver by ethanol. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 113, 814-816, 1963.)
- 87 bis. OBERMAN (H.A.). — Clinopathologic study of 40 cases and review of the literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schuller-Christian disease and Letterer-Siwe disease. (*Pediatrics*, 28, 307, 1961.)
88. O'BRIEN (J.), THAYER (R.). — Pancreatitis: observations of 131 patients. (*New England J. Med.*, 253, 355, 1955.)
89. OSBORNE (R.H.), ADLESBERG (D.). — Serum lipids in adult twins. (*Science*, 127, 1294, 1958.)
90. PALOYAN (E.), HARPER (P.V.). — Glucagon as a regulating factor of plasma lipids. (*Metabolism*, 10, 315, 1961.)
91. PALOYAN (E.), DUMBOYS (N.), GALLAGHER (R.F.), RODGERS (R.E.), HARPER (P.V.). — The effects of glucagon on hyperlipemic states. (*Federation Proc.*, 21, 200, 1962.)

92. RAUSEN (A.R.), ADLERSBERG (D.). — Idiopathic (hereditary) hyperlipemia and hypercholesterolemia in children. (*Pediatrics*, 28, 2, 276-284, Aug. 1961.)
93. ROBINSON (C.W. Jr), FURMAN (R.H.). — Demonstration of lipoprotein-lipase activity (free fatty acid release) by *in vitro* sonic oscillations (sonation) of post-heparin plasma from subjects with « heparin non responsive » hyperglyceridemia (hyperlipemia). (*Trans. Clin. Climat. Ass.*, 73, 30, 1961.)
94. ROBINSON (D.S.). — Some observations relating to the action of the clearing factor lipase in fat transport. In: Digestion, absorption intestinale et transport des glycérides chez les animaux supérieurs. (*Colloques Internationaux du C.N.R.S.*, Marseille, 18-20 juillet 1960.)
95. RUDMAN (D.), SEIDMAN (F.), REID (M.B.). — Lipemia producing activity of pituitary gland: separation of lipemia producing compound from other pituitary hormones. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 103, 315, 1960.)
96. SALTIEL (H.). — Le diabète lipo-atrophique. (*Thèse*, Paris, 1964.)
97. SCHROEDER (H.A.). — Atherosclerosis, a conditioned pyridoxial deficiency. (*J. Chronic Disease*, 2, 28, 1955.)
98. SHAFRIR (E.), STEINBERG (D.). — The essential role of adrenal cortex in the response of plasma free fatty acids, cholesterol, and phospholipids to epinephrin injection. (*J. Clin. Investig.*, 39, 310, 1960.)
99. SHAH (S.), POMEROY (V.), MICHAELS (G.), COFHLO (M.), KINSELL (L.W.). — Glyceride and fatty acids response to fat loading in normal and abnormal subjects. (*Metabolism*, 12, 10, 887-899, oct. 1963.)
100. SKLARIM (B.S.) et al. — Hyperlipemia: types and differential diagnosis. (*Circulation*, 22, 812, 1960.)
101. SPITZER (J.J.), SPITZER (J.A.). — Hemorrhagic lipemia: a derangement of fat metabolism. (*The J. of Lab. and Clin. Med.*, 46, 3, 461-470, sept. 1955.)
102. STRISOWER (E.H.). — Correspondence. (In: *New Engl. J. Med.*, 270, 6, 317, fév. 1964.)
103. THANNHAUSER (S.J.). — Lipidoses. (1 vol., Grune and Stratton, Edit. N.Y. and London, 1958.)
104. VAN HANDEL (E.). — Suggested modifications of the micro determination of triglycerides. (*Clin. Chem.*, 7, 249, 1961.)
105. WADELL (W.R.) et al. — Treatment of idiopathic hyperlipemia. (*Metabolism*, 11, 290-301, 1962.)
- 105 bis. WANG (C.), ADLESBERG (D.), FELDMAN (E.B.). — Serum lipids in acute pancreatitis. (*Gastro-Enterology*, 36, 832-840, 1959, 44 référ. bibliogr.)

106. WARTER (J.), WEILL (J.-P.). — Diagnostic biologique de l'hémochromatose idiopathique. (*Path. Biol.*, 6, 829-844, 1958.)
  107. ZIEVE (L.). — Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia, a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. (*Ann. Int. Med.*, 48, 471, 1958.)
  108. ZOLLNER (N.). — Hypopituitarismus (Sheehansches Syndrom) mit hyperlipemie und xanthomen. (*Deutsch. Med. Wchschr.*, 26, 999, 1955.)
-

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Introduction . . . . .                                                       | 15  |
| Matériel . . . . .                                                           | 17  |
| Méthodes . . . . .                                                           | 21  |
| Résumé des observations . . . . .                                            | 22  |
| Etude clinique . . . . .                                                     | 105 |
| Etude biologique . . . . .                                                   | 116 |
| Terrain de rencontre des hyperlipémies . . . . .                             | 141 |
| Génétique . . . . .                                                          | 184 |
| Evolution . . . . .                                                          | 190 |
| Tentative de classification et directives thérapeutiques à adopter . . . . . | 205 |
| Conclusions . . . . .                                                        | 209 |
| Bibliographie . . . . .                                                      | 211 |



